

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. E. Rügheimer

Zur Prämedikation in der Anaesthesiologie: Gründe und Wirkungsweisen

Eine Studie unter besonderer Berücksichtigung
der Benzodiazepinderivate Dikaliumclorazepat und
Diazepam und deren Wirkungsverhalten

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Horst Macha
aus Ebermannstadt

1984

1984 # 172



Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. E. Rügheimer

Zur Prämedikation in der Anaesthesiologie: Gründe und Wirkungsweisen

Eine Studie unter besonderer Berücksichtigung
der Benzodiazepinderivate Dikaliumclorazepat und
Diazepam und deren Wirkungsverhalten

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Horst Macha
aus Ebermannstadt

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Priv.-Doz. Dr. M. Brandl
Korreferent: Prof. Dr. E. Rügheimer

Tag der mündlichen Prüfung: 09.04.1984

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. EINLEITUNG	1
2. WAS IST ANGST? EIN PSYCHOLOGISCH-PHILO- SOPHISCHER DARSTELLUNGSVERSUCH	3
Angstsyndrome	8
3. EMOTION UND LÄSION: SOMATISCHE WIRKUNGEN DER ANGST UND IHRE ANÄSTHESIOLOGISCHE RELEVANZ	9
Angst und Störungen in der Schlagfolge des Herzens	14
Sinustachykardie, Sinusarrhythmien, Extra- systolie und paroxysmale Tachykardie	17
Einwirkungen auf die Lunge	18
Emotionale Wirkungen auf die quergestreifte Atemmuskulatur, Hyperventilation	19
4. ZUR GESCHICHTE DER PRÄMEDIKATION	25
5. PSYCHOPHARMAKA: WIRKORT UND EINTEILUNG	29
Grundlagen der therapeutischen Wirkungen von Psychopharmaka	30
Zur Einteilung der Psychopharmaka	33
Moderne Beruhigungsmittel: die Tranquilizer	36
6. DIE BENZODIAZEPINE	40
Diazepam (Valium ^R)	40
Dikaliumclorazepat (Tranxilium ^R)	44
Zur Pharmakologie der Benzodiazepine	50
Die Wirkungen der Benzodiazepine auf molekularer und zellulärer Ebene	53
Die Wirkungen der Benzodiazepine am Rezeptor	54
7. BENZODIAZEPINE IN DER PRÄMEDIKATION: VERGLEICH ZWISCHEN DIAZEPAM UND CLORAZEPAT BEZÜGLICH IHRER ANXIOLYTISCHEN POTENZ. KLINISCH-PSYCHOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN	67
Prüfziel	67
Prüfmuster	67
Patientengut	68
Versuchsmethodik	68
Dosierung/Abpackung	68
Zusätzliche Medikation	68

Befundaufnahme/Dokumentation	68
MWT-B (Mehrfachwahl-Wortschatz-Test)	70
Angst-Erregungs-Aggressions-Skala (AEAS)	70
Erlanger Depressions-Skala (EDS)	71
Die Befindlichkeitsskala (v. ZERSEN)	71
Schlaffragebogen	72
Klinischer Prüfbogen	72
A. Erhebung der psychometrischen Befunde	84
I. Beschreibung der Untersuchung	84
II. Methodik	84
III. Ergebnisse der Untersuchung	86
a) Randomisierung	86
b) Prüfvariablen	88
IV. Zusammenfassung der Ergebnisse	106
B. Somatische Befunde	107
I. Methodik	107
II. Ergebnisse	108
III. Zusammenfassung	122
C. Zusammenfassung der Auswertungen des psychi- schen und somatischen Teils der Prämedikations- Untersuchung	123
8. DISKUSSION	126
9. ZUSAMMENFASSUNG	136
10. LITERATURVERZEICHNIS	137
11. ABBILDUNGSNACHWEIS	158
12. STATISTISCHER ANHANG	159

1. EINLEITUNG

Die Geschichte der Chirurgie und die Entwicklung der grundlegenden chirurgisch-handwerklichen Techniken sind uralte. Dieses wohl älteste medizinische Teilgebiet kann auf etwa 5000 Jahre mehr oder minder stürmische Entwicklung zurückblicken, eine Entwicklung von der Magie über das rein handwerkliche Können zur schließlich naturwissenschaftlich fundierten Wissenschaft (249).

So gilt die Chirurgie wohl zu recht als der "Uranfang der Medizin", wie K. H. BAUER sagt (16), die "Behandlung" als das Ursymbol des ärztlichen Tuns überhaupt. Entsprechend alt sind auch die Beschreibungen dieser Techniken. So finden wir im "PAPYRUS EDWIN SMITH", den die Geschichtswissenschaft in das 28. Jahrhundert vor unsere Zeitrechnung zudatiert, das wohl älteste Medizinlehrbuch der Welt.

Unvorstellbar für uns, daß diese Eingriffe ohne "entsprechend" perfektionierte Anästhesie und präoperative Vorbereitung durchgeführt wurden und werden konnten. Oder gab es eine schon ähnlich entwickelte Anästhesie-Technik?

Das 1. Buch MOSES (2,21), die Genesis, weiß uns zwar davon zu berichten: "Da breitete Gott, der Herr, einen tiefen Schlaf über den Menschen. Der schlief ein, und Gott nahm eine der Rippen und verschloß die Stelle mit Fleisch." Anästhesie - als göttliches Handeln (299).

Dann folgt lange Zeit literarisches Dunkel über das Vorhandensein dieser "göttlichen" Technik. Erst HOMER schildert uns wieder in der Odyssee den Trank des Vergessens - "Nepenthes" (255).

Um das Jahr 1250 macht sich HUGO BORGOGNONI VON LUCCA Gedanken über die Schmerzfreiheit und stellt erste systematische Anästhesieversuche an.

Die Jahre 1842 bis 1844 zählen zu den Geburtsstunden der Narkose in modernem Sinne: 1842 führt der amerikanische Landarzt Dr. CRAWFORD W. LONG aus Jefferson im Staate Georgia, durch einen

Zufallsbericht angeregt, mehrfach Ätherinhalationen aus, um schmerzlos operieren zu können. Wenig später, 1844, führt der Zahnarzt HORACE WELLS, wenn auch zuerst wissenschaftlich verkannt und als Scharlatan verschrien, das Lachgas als Narkotikum ein (270).

Die grundlegenden Schritte zur Entwicklung unserer heutigen Anästhesie waren getan. Die Kunde von diesen neuen Möglichkeiten verbreitet sich in Windeseile.

Bereits im Jahre 1847 erscheint in Erlangen ein Buch von JOHANN FERDINAND HEYFELDER (134), dem damaligen Ordinarius für Chirurgie und Augenheilkunde, in dem er über 105 Versuche und operative Eingriffe nach Inhalation von Schwefeläther berichtet. Die technische Möglichkeit, schmerzlos zu operieren, war geschaffen.

Doch der Mensch als Patient bedarf zum Gelingen eines Eingriffes mehr als nur die perfekt durchgeführte Schmerzfreiheit. Jeder Kranke, der vor einem operativen Eingriff steht, erlebt "seine Operation" als einen Einbruch in die Unverletztheit der Person, seines Ichs, der ihn mehr oder minder stark mit Skepsis, Angst und Zweifel, je nach Stimmungslage auch mit Zuversicht erfüllen kann.

Die Beschäftigung mit diesem Umfeld der Operation und die Berücksichtigung des Stellenwertes dieser Erscheinungen sind relativ neu. Die sich hier abspielenden Wechselwirkungen zwischen Psyche und Soma tragen auch grundlegend zum Anästhesie- und Operationserfolg bei.

Diese Erkenntnis ist jedoch noch relativ jung.

Die moderne Anästhesie nun bemüht sich durch gezielte Prämedikation - auch durch ein gut geführtes Aufklärungsgespräch - auf die ganze Persönlichkeit des Patienten einzuwirken und ihn in eine für den bevorstehenden Eingriff optimale psycho-physische Verfassung zu bringen.

2. WAS IST ANGST? EIN PSYCHOLOGISCH-PHILOSOPHISCHER DARSTELLUNGSVERSUCH

Die Angst ist im seelisch-geistigen Seinsbereich eines Patienten vor einem größeren diagnostischen oder therapeutischen Eingriff das Kardinalsymptom, das ihn bedrückt.

Angst, vor dem Unbekannten, Drohenden; Angst auch davor, daß sich die individuell erlebte Krankheit als anders, als schlimmer oder unabwendbar herausstellen sollte. Der operative Eingriff kann zur fundamentalen Bedrohung werden. Das Ungewisse, Unausweichliche kann nach MARTIN HEIDEGGER existenzphilosophisch als "geworfen in das Da" (207) gedeutet werden.

Was ist nun Angst eigentlich? Ein schier unerschöpfliches Thema mit immer neuen Variationen (37).

Die psychiatrisch-psychologische Literatur zeigt uns vielfältige Definitionen auf, allerdings gibt es keine allgemein akzeptierte Angsttheorie (93).

Nun folgend einige Erklärungen des Phänomens:

"Allgemeine Bezeichnung für eine Reihe komplexer, chronischer emotionaler Zustände, die mit Furcht oder Schreckgefühlen als wichtigsten Begleiterscheinungen einhergehen" (74).

"Affektzustand, der eine der häufigsten und menschlichsten Erscheinungen des menschlichen Lebens darstellt, beim Gesunden aber immer in empfindbarer Weise auf einen Gegenstand gerichtet ist (Objektangst, Realangst). Körperliche Begleiterscheinungen sind Beschleunigung von Puls und Atmung, Oppressionsgefühle, Zittern, Schweißausbruch, vorwiegend über dem Steißbein, Beschleunigung von Blasen- und Darmtätigkeit, Erhöhung des Adrenalinpiegels im Blut" (227).

"Angst ist ein qualvolles, unbestimmtes Gefühl der Beengung, in dem man sich ohnmächtig Unbekanntem, Anrückendem, Unan-

greifbarem ohne Möglichkeiten der Abhilfe oder des Ausweges ausgeliefert sieht. FREUD spricht von einem Zustand von hochgespannter Erregung, der als Unlust verspürt wird und dessen man durch Entladung nicht Herr werden kann. Angst ist eine Sache des ganzen Menschen. Der Mensch hat nicht in einem abgegrenzten Bezirk Angst. Der Mensch i s t Angst. Die zu registrierenden körperlichen Vorgänge sind weder Ursache noch Folge, sondern s i e s i n d A n g s t."

"Angst ist nicht nur ein psychopathologisches Phänomen, sondern eine Reaktionsform des Menschen, ein Bestandteil seines Lebens überhaupt."

"Angst ist immer körperliches und seelisches Phänomen zugleich. Die körperlichen Erscheinungen, wie Herzklopfen, zugeschnürte oder trockene Kehle, motorische Unruhe, Zittern, kalter Schweiß, Harndrang, Durchfall sind nicht Folgen der Angst, sondern unmittelbares somatisches Korrelat. Angst ist stets ein psychosomatischer Vorgang" (254).

Das anatomisch-morphologische Substrat der Angstempfindung und Angstgefühle findet man in bestimmten Bereichen der Temporalarinde. Die Erregung des autonomen Nervensystems bei Gefühlszuständen ist komplexer Art. Sympathikus und Vagus wirken in diesem Bereich nicht absolut antagonistisch und modulieren für jede Gefühlsqualität ein spezifisches Gleichgewicht. Die Funktion des autonomen Nervensystems korreliert hier sehr eng mit innersekretorischen Aktivitäten, besonders denen des Nebennierenmarks. So stellen der Sympathikus und der Parasympathikus entweder direkt oder durch Übermittlung endokriner Sekretionen das Kontroll- und Regulationssystem des Gefühlsausdruckes dar. Andererseits ist der hemmende Einfluß der Hirnrinde auf emotionale Ausdruckserscheinungen erwiesen.

Diese Kontrollfunktion der Hirnrinde ist komplexer Art; ver-

schiedenen Rindenzonen kommt eine unterschiedliche Gewichtung für spezifische Gefühle zu. Bereits im Jahre 1957 konnten JAMESON und seine MITARBEITER durch beidseitige Abtragung der Hirnrinde der Temporalregion beim Rhesusaffen eine "operative Anxiolyse" erzeugen und somit den Nachweis für die Topik des Gefühles "Angst" erbringen (70,12).

ARNOLD (1950) war es, dem als erster die Erstellung eines biokybernetischen Regelkreises des Phänomens "Angst" auf Grund neuer psychophysiologischer Erkenntnisse gelang (12).

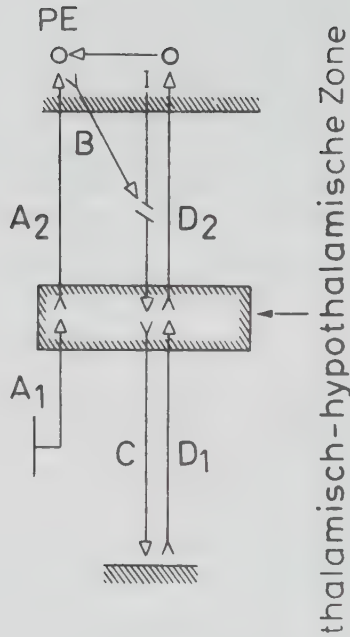


Abb. 1.: Schema der Gefühlstheorie nach ARNOLD-LINDSLEY

Ein Reiz, Erlebnis oder Eindruck wird über die Schaltstationen der thalamisch-hypothalamischen Zone (A_1 bis A_2) zur Hirnrinde geleitet. Das bedingt eine emotionale Stellungnahme. Durch Enthemmung diencephaler Zentren (B) wird der periphere Gefühlsausdruck (Ausdruckserscheinung) ausgelöst (C). Diese peripheren Veränderungen werden über andere thalamisch-hypothalamische Schaltstationen (D_1 bis D_2) als erneute Wahrnehmung der Hirnrinde zugeleitet und codiert und bedingen eine erneute emotionale Stellungnahme (E). Damit kann es zur Ausbildung eines Circulus Vitiosus kommen. Der Kreis (B - C - D_1 - D_2 - E) bedingt eine kurzgeschlossene lawinenartige Gefühls- bzw. Angstvergrößerung durch sukzessive Verstärkung der emotionalen Stellungnahme.

Der thalamisch-hypothalamischen Region kommt zweifache Bedeutung zu. Einmal unterliegt sie kortikalen Einflüssen, die dynamische Verhaltensschemata hemmen, andererseits leitet sie zur Hirnrinde Wahrnehmungen peripherer Enthemmungsaffecte, wobei sie als Schaltstation dient.

Das biochemische Substrat des Phänomens Angst ist noch äußerst dünn. Zwar fand sich in der Süddeutschen Zeitung Nr. 54 des Jahres 1980 bereits ein Artikel "Mechanismen der Entstehung der Angst". Doch wahre Ergebnisse auf diesem Gebiet der "Psychochemie" stehen noch aus (193).

Zusammenfassend läßt sich jedoch bemerken, daß eine allgemein gültige Angsttheorie noch nicht erstellt ist (93).

Übereinstimmung besteht jedoch hinsichtlich der vier wichtigsten Bestimmungsstücke dieses Phänomens:

- Angst entsteht als Reaktion auf eine Gefährdung, die von außen kommt oder in der Person zu suchen ist, bzw. als Vorwegnahme einer derartigen Bedrohung
- Angst wird als Qual und unangenehm empfunden
- Angst bewirkt einen Anstieg des physiologischen Aktivierungsniveaus
- Angst beeinflußt in der Regel das Verhalten.

Angstaffekt und die physiologisch-pathologische Reaktion sind aneinandergekettet, so daß man die Angst auch als psycho-physiologische Reaktion deuten könnte.

Psychopathologische Symptome

Qualvolles Vitalgefühl der Beengung

Empfindung, an etwas unbestimmbar Drohendes hilflos ausgeliefert zu sein

Innere Unruhe und Spannung

Psychomotorische Symptome

Mimische Ausdrucksphänomene

Psychomotorische Agitiertheit bis zum Raptus
oder

psychomotorische Hemmung bis zum Stupor

Vegetative Symptome

Pupillenerweiterung

Hautblässe im Gesicht

Schweißausbrüche

Tachycardie

Tachypnoe

Mundtrockenheit

Diarrhoe

Appetitlosigkeit

Schlaflosigkeit

Reduktion von Libido
und Potenz

Blutdruckanstieg

Blutzuckeranstieg

Tab. 1.: Angstsyndrome

3. EMOTION UND LÄSION: SOMATISCHE WIRKUNGEN DER ANGST UND IHRE ANÄSTHESIOLOGISCHE RELEVANZ

Das emotionale Leben läßt sich mit rein naturwissenschaftlichen Methoden nicht restlos erfassen. Es ist jedoch möglich, die somatischen Auswirkungen der Emotionen als deren physiologische bzw. pathologische Veränderungen experimentell zu erfassen. Dabei hat sich gezeigt, daß auch kurzzeitig störende emotionelle Reize physiologisch faßbare organische Veränderungen bedingen.

Die therapeutische Konsequenz ist, gegebenenfalls medikamentös auf das Substrat der Emotion einzuwirken.

In der Anästhesie, und dabei besonders im Rahmen der Prämedikation, bieten sich - neben dem psychotherapeutisch orientierten Gespräch (213) - vor allem auf das ZNS einwirkende Medikamente an. Die Wirkung muß, wie wir vorher gesehen haben, als Anxiolyse in einer selektiven Beeinflussung des limbischen, thalamischen und hypothalamischen Systems bestehen. Daher gelingt es nicht nur, die emotionelle Störung zu beseitigen, sondern auch indirekt auf das psychophysische Korrelat über das neurovegetative System einzuwirken.

Die enge funktionelle und anatomische Korrelation des limbischen Systems mit dem Hypothalamus legt nahe, daß mit jeder emotionellen Erregung (z.B. Angst) vegetative Regulationen verbunden sind (140). Die morphologisch-anatomische Verbindung zwischen limbischem System und Hypothalamus ist dreifach: Über die Fornix, die Stria terminalis und die ventrale Mandelkernstrahlung (6). Über diese Verschaltungen laufen auch die Impulse für die vegetativen Begleiterscheinungen des Affektes "Angst".

Hier bietet sich nun auch die Möglichkeit, selektiv medikamentös einzuwirken, und eine psycho-somatische Entkopplung durchzuführen.

Angst stellt also emotionalen Stress dar. Emotionelle Reize (Angst) können also bei "disponierten Patienten" zu funktionellen Störungen und bei längerer Dauer zu organischer Manifestation führen. Ein Patient vor einem operativen Eingriff, ist als "disponiert" zu betrachten.

Gerade aus diesem Kreislauf möchten wir unsere Patienten vor der Anästhesie, vor dem Eingriff herausbekommen.

Emotionelle Reize (z.B. Angst) können nicht nur akute emotionelle, sondern auch akute vegetativ-funktionelle Störungen zur Folge haben. Die Richtigkeit solcher Verkettungen wurde schon im Jahre 1951 von WOLF et al. (294) und von SELYE (1956) bewiesen (256). Der klinisch-physiologische Beweis dafür stammt von WICK (286).

Was können nun die somatischen Auswirkungen des emotionalen Stressses (Angst) sein?

Am augenscheinlichsten und für die Narkoseführung, sowie das prä- und postoperative Verhalten und die Prognose des Patienten von größter Bedeutung sind die Wechselwirkungen zwischen dem Herz-Kreislaufsystem und der Emotion "Angst" (213). Diese Störungen treten häufig akut auf und sind nicht selten vital bedrohlich. Allgemein anerkannt ist die Tatsache, daß emotionaler Streß die Anforderungen an das Herz und den Kreislauf erhöht und zu einer unterschiedlichen Erhöhung des Blutdrucks, der Herzfrequenz, des Schlagvolumens, des Minutenvolumens und der Herzarbeit mit, bei vorgeschädigtem Herzen oft deletärer Steigerung des Sauerstoffverbrauches des Myocards führen kann (136). Hierbei spielen die Impulse vom morphologisch-anatomischen Substrat der Emotion auf die Zentren des vegetativen Nervensystems eine wichtige Rolle. So schreibt F. HOFF: "Zweifellos besteht ein Zusammenhang der Koronardurchblutung mit übergeordneten vegetativen Kreislaufzentren im Zentralnervensystem. Es konnte von uns gezeigt werden, daß auch beim

Menschen durch zentralnervöse Reize (z.B. durch Luftfüllung der Hirnventrikel) elektrokardiographische Veränderungen ausgelöst werden können, wie man sie als charakteristisch für Koronarinsuffizienz ansieht. Ein Hinweis auf die zentralnervöse Genese mancher Angina-pectoris-Anfälle sind auch die manchmal damit vergesellschafteten anfallsweisen Störungen im Wasser- und Salzhaushalt, Zwangspolyurien, die offenbar vom Zwischenhirn-Hypophysensystem ausgehen. Diese zentralnervöse Genese der Angina pectoris ist von Bedeutung, weil sie die Abhängigkeit dieser Störung von der Psyche verständlich macht. Es unterliegt keinem Zweifel mehr, daß viele Fälle von - präoperativ - beobachteten Stenokardien mit seelischen Konflikten, Belastungen und Angst zusammenhängen. Seelische Bedrückung mag ebenso sicher Anfälle von Angina pectoris heraufbeschwören, wie andererseits die Beseitigung von seelischen Schwierigkeiten durch Anxiolyse diese Störungen in derartigen Fällen zu verbessern vermag" (139).

Aus klinischer Erfahrung ist auch bekannt, daß Angst bei koronarer Minderdurchblutung entsteht; Angst vermag jedoch wiederum von sich aus eine Mangel durchblutung hervorrufen oder eine bereits vorhandene zu verstärken. Die durch Angst induzierte erhöhte Aktivität des sympathicoadrenergen Systems mit stark erhöhten Spiegeln von Adrenalin und Noradrenalin wiederum bedingt schädigende Einflüsse auf die Ökonomie des Sauerstoffverbrauchs des Myokards und der daraus resultierenden Arbeitsleistung des Herzens. Es wird in inadäquater, nicht physiologisch geforderter Weise Sauerstoff verschwendet, was bei potentiell vorgeschädigtem Herzen im schlimmsten Falle zur nekrotisierenden Hypoxie des Myokards führen kann (179).

Bei dem Untersuchungskollektiv handelt es sich allerdings nicht um Patienten vor einem operativen Eingriff, sondern vielmehr um Medizinstudenten kurz vor und 24 Stunden nach dem Staatsexamen. Die emotionale Belastung ist aber sicher mit der eines Patienten vergleichbar, der unmittelbar zu einem operativen Eingriff ansteht. Der somatische Befund geht in diese Untersuchung allerdings nicht ein.

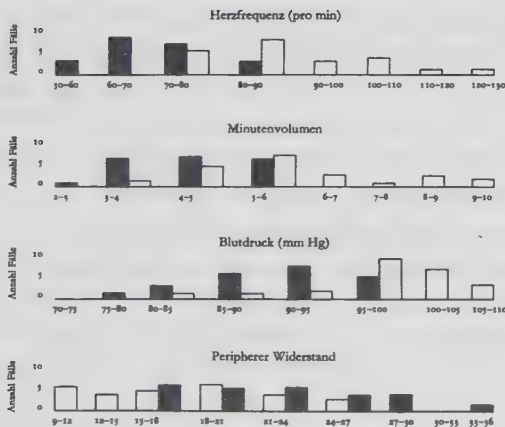


Abb. 3.: Herzfrequenz, Blutdruck, Minutenvolumen und peripherer Widerstand bei Vorhandensein (□) und Fehlen (■) von emotionalem Stress

Angst und Störungen in der Schlagfolge des Herzens

Die Organe der Reizbildung und Erregungsleitung des Myokards sind neben ihren Automatismen vom vegetativen Nervensystem kontrolliert und beeinflusst und stehen mit den Regelkreisen des Gesamtorganismus in Verbindung. Hierdurch geschieht auch die zweckmäßige Anpassung der Herzleistungen an die Anforderungen des Lebens. So wird auch die Schlagfolge des Herzens sinnvoll angepaßt. Andererseits können vom "kontrollierenden und steuernden" vegetativen Nervensystem Störungen auf die Schlagfolge des Herzens ausgehen, deren Ursache nicht im Herzen im organopathologischen Sinne zu suchen ist. So finden sich zahlreiche Störungen der Schlagfolge, der Reizbildung und -leitung auch ohne lokale Erkrankung des Herzens durch extrakardiale Ursachen induziert (139)⁵

Angst und emotionale Spannung sind dabei die wichtigsten extrakardialen Ursachen der Herzrhythmusstörungen, ja man kann sagen, daß das Herz in dieser Beziehung einen empfindlichen Indikator für Angst und emotionale Spannung darstellt (283). Die Mehrzahl einer Untersuchungsreihe von STEVENSON et al. (266) zeigte folgende EKG-Veränderungen, die mit Angst und emotionaler Spannung korreliert werden konnten:

- erhöhte Amplitude der P-Zacke
- Senkung, Umkehr oder Verzerrung der T-Zacke
- Senkung der ST-Strecke.

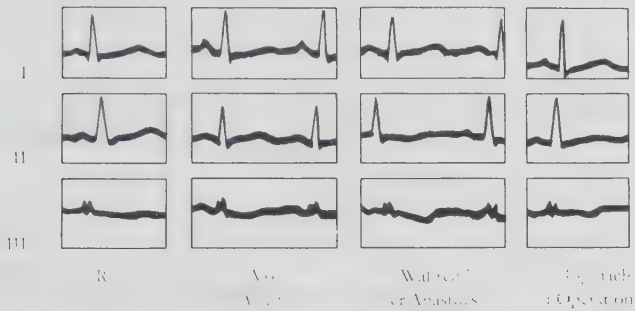


Abb. 4.: EKG-Ableitungen von Patienten mit gesundem Herz, welche vor einer Operation Angst haben, im Vergleich zum Ruhe-EKG

KAINDL (160) und LENZ (178) weisen darauf hin, daß ST-T-Veränderungen im EKG speziell signifikant für Patienten sind, die sich in einer emotionalen Streßsituation befinden. Ohne Spannung konnte beim gleichen untersuchten Personenkreis keine EKG-Alteration festgestellt werden.

Ebenso ist das Auftreten ausgeprägter Rhythmusstörungen unter der Einwirkung von Angst bewiesen (160).

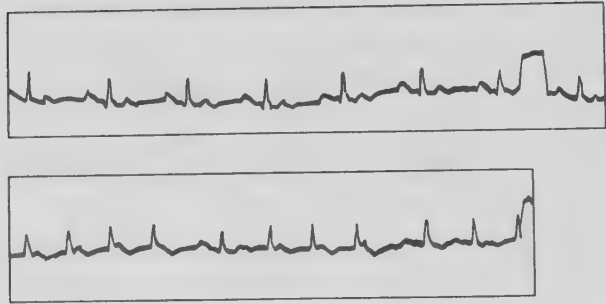


Abb. 5.: Rhythmusstörung, registriert in Ableitung II des Standard-EKG während einer psychischen Belastung

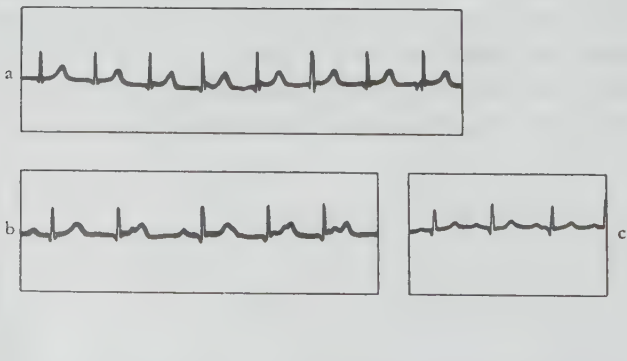


Abb. 6.: Rhythmusstörung, registriert in Ableitung II des Standard-EKG; a und b während der psychischen Belastung, c Normalisierung des EKG bei psychischer Beruhigung

Man fand also Verlängerungen der PQ-Dauer, inkomplette AV-Blocks 1. und 2. Grades sowie komplette AV-Dissoziation in Abhängigkeit von der Angstsituation. Bei Entspannung bildeten sich auch diese EKG-Veränderungen wieder völlig zurück (238).

Sinustachykardie, Sinusarrhythmien, Extrasystolie und paroxysmale Tachykardie

Die Sinustachykardie ist in vielen Fällen die Folge der Einschaltung des Herzens in die vegetative Steuerung durch Steigerung des Sympathikotonus. Psychische Erregung führt über die vorher aufgezeigten Mechanismen zum gleichen Effekt. Sekundär kommt es zur Erhöhung des Stoffwechsels und zu diskretem Anstieg der Körper-Kern-Temperatur (139). Die Abgrenzung zu organo-pathologischer Gefäse ist hier schwer zu treffen. Manche Menschen neigen zu Tachykardie bei selbst leichten seelischen Einwirkungen; oft sind diese Personen besonders ängstlich, so daß ein Circulus Vitiosus zwischen Tachykardie und ängstlichem Verhalten eintreten und es dadurch als Rebound-Phänomen zu einer Verstärkung der Tachykardie kommen kann. Die Ursache für das Auftreten von Sinusarrhythmien ist offensichtlich in einer Labilität des vegetativen Nervensystems zu suchen.

Die Patienten gehören zu einem Konstitutionstyp allgemeiner nervöser und psychischer Empfindlichkeit. Dabei handelt es sich um den "Feinbesaiteten" Menschen, meist geistig hochstehend und schöpferisch tätig. Hypochondrisches Verhalten ist nicht selten mit den Tonusschwankungen zwischen Sympathikus und Vagus vergesellschaftet (179).

Viele Extrasystolen haben kein organopathologisches Substrat, sondern treten bei organisch gesunden Herzen auf und sind allein durch extrakardiale Faktoren vom vegetativen Nervensystem, von zentralnervösen Einrichtungen (Substrat der Psyche) aus induziert. Experimentell lassen sich beim herzgesunden Menschen infolge zentralnervöser Reizung in 20 % aller Fälle bei der Pneum-

enzephalographie Extrasystolen auslösen (139).

Nicht selten finden sich bei vegetativ labilen und ängstlichen Personen Anfälle von paroxysmaler Tachykardie, die schon durch geringe psychische Belastung auslösbar sind. Das seelische Erleben der Angst bedingt hier wiederum einen Circulus Vitiosus, der zu Angststeigerung führt.

Einwirkungen auf die Lunge

Neben dem psychischen Feedback-Mechanismus auf die Funktion des Herzens spielen die Wechselwirkungen zwischen Angsterleben und Einwirkung auf das Organsystem der Lunge für die praktische Narkoseführung und postoperativ daraus resultierenden möglichen Störungen die wohl zweitwichtigste Rolle.

Die reguläre Lungenatmung und die daraus folgende adäquate Ventilation der Alveolen ist ein durch Pons und Medulla oblongata geregelter, unbewußt automatischer Vorgang.

Der Regelkreis ist im wesentlichen durch zwei Meßfühler charakterisiert, nämlich direkt auf humoraler Ebene (Blut) durch Kontrolle der CO_2 -Spannung und des pH-Wertes, indirekt durch afferente Nervenfasern von den Chemorezeptoren im Glomus caroticum, Aortenbogen und durch Dehnungsrezeptoren des Lungengewebes selbst (135). Unter Normalbedingungen dominiert der zweite Meßfühler. Der Pons und Medulla übergeschaltet finden wir wiederum dienzepmale thalamische Zentren.

W.R. HESS (131, 132) konnte zeigen, daß Reizung der Dehnungsrezeptoren mit der Kreislaufregulation korreliert und ebenfalls in engem morphologischen Kontakt mit dem "zerebralen Substrat der Angst" steht.

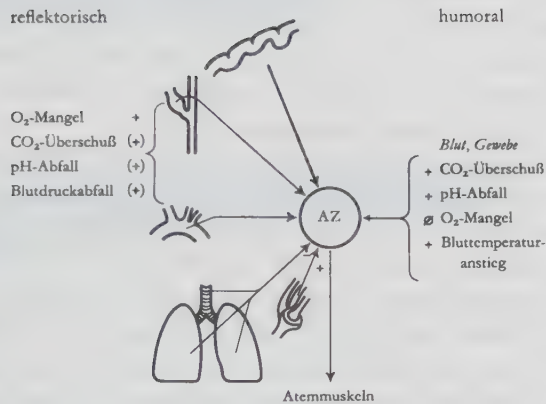


Abb. 7.: Schematische Darstellung der Atmungsregulation: Übersteuerung (dicker Pfeil) der automatischen, auf humoralem und reflektorischem Wege funktionierenden Regulation der Lungenventilation durch Einflüsse emotional aktivierter höherer Zentren auf die Atmungssubstrate in Pons und Medulla oblongata (AZ)

Emotionale Wirkungen auf die quergestreifte Atemmuskulatur; Hyperventilation

Emotionale Spannungen können über Wirkung auf die quergestreifte Atemmuskulatur eine - ungewollte - Steigerung der alveolären Ventilation herbeiführen. Den Nachweis führte HERZOG (135) anhand spirometrischer Untersuchungen. Er zeigte auch, daß Angst bei bereits vorliegenden organischen Schädigungen und bei Elastizitätsverlust des Lungengewebes zu einer Verminderung des Gasaustausches führen kann. Die Hyperventilation führt bei längerer Dauer zum CO_2 -Verlust und zur respiratorischen Alkalose, CO_2 -Retention zum Sauerstoffmangel und zu respiratorischer Azidose, deren Störungen anfänglich durch renale Ausscheidungsmechanismen je nach Stoffwechselgesamtlage kompensiert werden können.

Emotionelle Erregung (Angst) kann auch bei körperlicher Ruhe, wie es die Patienten präoperativ ja durchaus haben, zu kurzdauernden Hyperventilationsphasen und den daraus resultierenden Veränderungen der Blutgaswerte führen. Die seelische Anspannung wird durch "intensivierte Atmung" abreagiert. Im äußersten Falle führt dieses Verhalten, je nach organischer Vorschädigung der Lunge und Kompensationsvermögen der Niere bis zur Hyperventilationstetanie.

Die psychosomatische Medizin nimmt an, daß spezifische emotionelle Störungen bestimmte Formen der abnormen Atmung bedingen können. Aus dem alltäglichen Sprachgebrauch sind uns ja Ausdrücke wie "atemberaubend" oder "es nimmt mir den Atem" bekannt, mit denen wir Situationen hoher psychischer Anspannung, Angst oder Furcht kennzeichnen. Nach CHRISTIAN (59, 45) kennen wir im wesentlichen drei Hyperventilationstypen, die mit bestimmten psychischen Emotionen korreliert werden können. Die "ruhige" oder Arbeitshyperpnoe ist der Ausdruck des geistigen oder emotionalen Anstrensens, die "unruhige" Hyperpnoe ist das atemmechanische Korrelat der Angst, und in der Hyperventilation mit Seufzeratmung finden wir den Atemtypus des Bedrücktseins. Als viertes findet sich ein ventilatorisch unauffälliger Atemtyp (20 % der Fälle). Dieser Atemtyp ist zwar nicht als pathologisch zu bewerten, aber ungewöhnlich ruhig mit äußerst gleichmäßigen Amplituden und Frequenzen. Diese Sonderform wird psychopathologisch als Form der Zurückhaltung mit Tendenz des Sichverschließens und der Abwehr gedeutet.

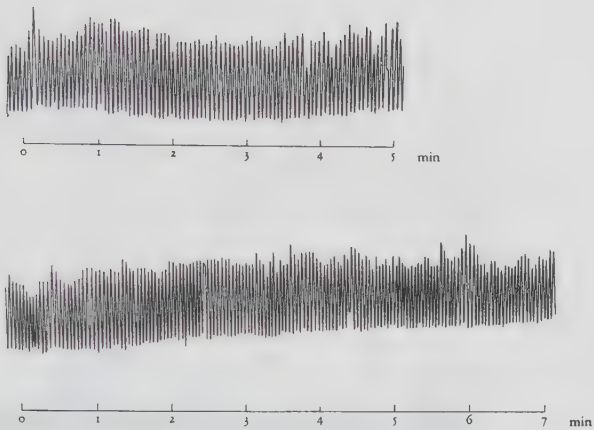


Abb. 8.: Gleichmäßige "ruhige" Hyperpnoe. Atemminutenvolumen + 117 %. Mittlere Frequenz 17,4. Klinisch sonst unauffällig.

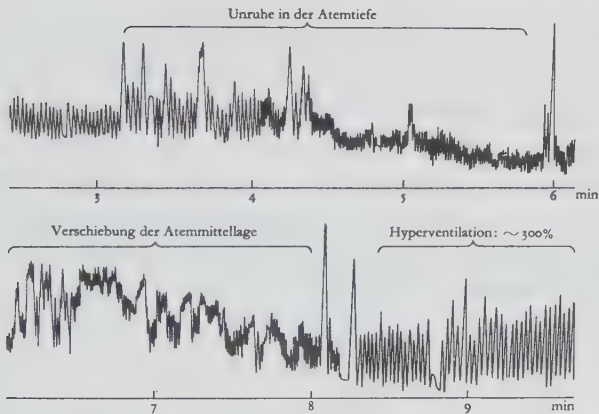


Abb. 9.: Hyperventilation bei unruhiger Atmung; "unruhige" Hyperpnoe. Minutenvolumen + 300 %

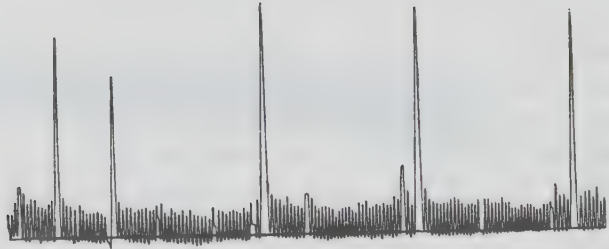


Abb. 10.: Hyperventilation mit Seufzeratmung, Bedrücktsein.
Atemminutenvolumen +138 %

Liegt schon eine Einschränkung der Lungenfunktion, wie z.B. bei dem bei älteren Patienten häufig auftretendem chronisch-obstruktiven Emphysem vor, so wirkt sich die angstinduzierte Fehlathmung besonders gravierend aus, da ja gerade bei älteren Patienten die Lunge mit ihren Einschränkungen und Funktionsminderungen sowieso schon zum anästhesiologischen Problemorgan geworden ist (135). Bei weiterer, streßbedingter Funktionseinschränkung ist der Weg zur Dekompensation frei. Nachfolgendes Bild möge dies näher illustrieren.

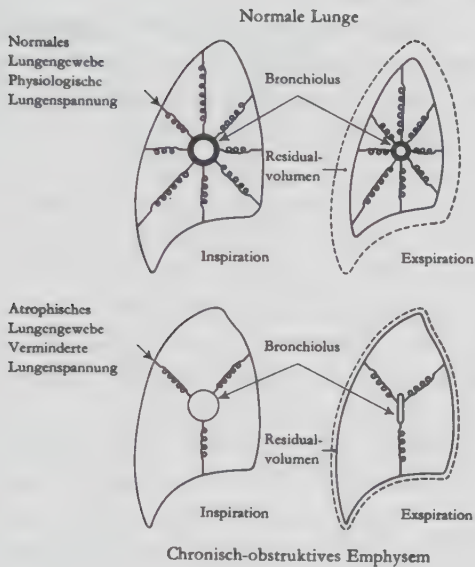


Abb. 11.: Ventilationseinschränkung bei chronisch-obstruktivem Lungenemphysem durch emotionell induzierte Beschleunigung der Respiration: Verstärkung des expiratorischen Bronchiolenkollapses durch Erzeugung positiver Thoraxdrücke während hastiger, aktiver Ausatmung

Neben diesen vorher beschriebenen Wirkungen von emotionalem Streß (Angst) auf die Lungenfunktion und auf die Herz-Kreislauf-Organen kann es noch direkt zur negativen Beeinflussung der Koronarsklerose und der Angina pectoris kommen (248, 11, 98, 243). Dabei soll bei etwa 91 % aller Patienten mit koronaren Erkrankungen (243) der emotionale Streß eine signifikante Rolle spielen. Das Phänomen der "Tension headache" ist weithin bekannt, und emotionaler Streß als auslösend unbestritten (27, 87). Auch hier spielt also die emotionale Spannung nach PARNES (221) und Angst in etwa 90 % der Fälle eine entscheidende Rolle.

Weiterhin sind die emotional bedingten funktionellen Störungen des Gastrointestinaltraktes (29, 105, 278) und ihre Einwirkung auf die Magensekretion (257), den Gallefluß (105) und die Darmmotilität (101) zu erwähnen. Abschließend seien auch noch die Möglichkeiten der Haut, auf emotionalen Streß (30) zu reagieren, erwähnt: Schwitzen aus Angst, Haaresträuben, Gänsehaut und ähnliches (30, 69, 102, 230, 133).

4. ZUR GESCHICHTE DER PRÄMEDIKATION

"Das zunehmende Wissen über die Relationen von Emotionen zu normalen und gestörten körperlichen Funktionen" - so formuliert ALEXANDER (7) schon im Jahre 1950 - "verlangt vom modernen Arzt, emotionelle Konflikte genauso real und konkret wie Mikroorganismen zu betrachten."

In der Bundesrepublik müssen sich jedes Jahr schätzungsweise fünf Millionen Menschen einer Operation und Prämedikation unterziehen. Vom psychologischen Standpunkt aus stellt eine Operation eine nicht unerhebliche Streßsituation dar, die Ähnlichkeit mit anderen Extremsituationen, wie Katastrophen und Schicksalsschlägen aufweist, bei denen der Betroffene drei Hauptgefahren ausgesetzt ist (93):

- der Möglichkeit, heftige Schmerzen aushalten zu müssen
- ernste körperliche Schäden davonzutragen und
- zu sterben.

Ein bevorstehender Eingriff wird damit in der Regel für den Patienten zu einer Quelle der Angst, bedeutet eine Operation doch eine mehr oder weniger starke emotionelle und physische Belastung und Gefährdung seiner körperlichen und seelischen Integrität.

Die engen topographischen Beziehungen, die zwischen den Zentren der Herz- und Atemregulation und der zerebralen Lokalisation der Emotionen bestehen, legt zwingend nahe, im Sinne einer gezielten Prämedikation diese Zentren bzw. Verschaltungen untereinander zu dämpfen oder gar durch topisch diskret und selektiv wirkende Pharmaka - Psychopharmaka - zu entkoppeln oder zu blockieren, ohne auf das autonome Regulationsvermögen zu sehr einzuwirken.

Doch nun zurück zur Prämedikation und kurz zu deren Geschichte. Mit der Fähigkeit, mehr oder minder pharmakologisch und physiologisch vertretbare Anästhesien durchzuführen, ist keineswegs parallel das Wissen und die Einsicht um die Wichtigkeit der

Prämedikation gewachsen. So verzeichnet das erste große, im deutschen Sprachraum entstandene Anästhesie-Lehrbuch "Die Allgemeinnarkose" von Prof. Dr. M. v. BRUNN (1913) schon eine Vielzahl an Anästhesie-Techniken und Methoden, behandelt in ausführlicher Weise die Person des, wie es damals hieß, "Narkotiseurs" und versucht erste, wenn auch noch reichlich hypothetische Erklärungen über den Begriff und das Wesen der Narkose zu geben. Wir finden dort jedoch kein einziges Wort über die gezielte Prämedikation. Ein, wenn auch allerdings sehr kurzes Kapitel, ist allerdings mit dem Titel "Psychische Beruhigung des Patienten vor der Narkose" überschrieben (50). Es wird aber mehr oder minder nur erwähnt, daß der Patient psychisch beruhigt werden soll, und daß man sich ggf. gezwungen sieht, bei empfindsamen Kranken die Narkose im Bett zu beginnen.

Gut 40 Jahre später erscheint ein weiteres bedeutendes Anästhesie-Lehrbuch, nämlich "Die Narkose", herausgegeben von H. KILLIAN und H. WEESE. In ihm werden nun, wenn auch noch in sehr bescheidenem - an der Breite des Gesamtwerkes gemessen - Umfang Probleme der Vorbereitung zur Narkose diskutiert. Ein Unterkapitel befaßt sich mit der medikamentösen Vorbereitung, etwa in dem Sinne, was wir heute unter Prämedikation verstehen (165). Mit dieser medikamentösen Vorbereitung sollte man allgemein eine Dämpfung der Perzeption von Sinneswahrnehmungen erreicht werden, um damit über diese globale Dämpfung seelische Beruhigung und Ausgeglichenheit hervorzurufen. Im folgenden werden dann die dazu üblichen Medikamente, (Opiate, Dolantin, Barbitursäuren) vorgestellt und diskutiert. Die medikamentöse Vorbereitung besteht also in einer allgemeinen, noch topisch ungerichteten Dämpfung des ZNS.

Das "Lehrbuch der Anästhesiologie, Reanimation und Intensivtherapie", herausgegeben von H. BENZER, R. FREY, W. HÜGIN und O. MAYRHOFFER gilt wohl zur Zeit als das Standardwerk dieses medizinischen Faches (19). Der Wichtigkeit entsprechend ist das Kapitel über die Prämedikation angewachsen und befaßt sich auch mit der Verwendungshäufigkeit der gebräuchlichen Medikamente.

Die Benzodiazepine und deren Derivate, die mehr oder minder gezielte anxiolytische Wirkung besitzen, sind aber auch hier keineswegs noch ihrer Bedeutung und Verwendungshäufigkeit nach abgehandelt.

Allgemein ist zu bemerken, daß etwa bis zur Mitte der Siebziger Jahre die psychische Lage, die Befindlichkeit des Patienten und deren gezielte, medikamentöse Beeinflussung relativ wenig beachtet wurden, obwohl die Wechselwirkungen zwischen emotionaler Erregung und Störung und/oder Beeinflussung physiologischer Körpervorgänge durchaus bekannt waren.

Von RÜGHEIMER, um diese Zusammenhänge wissend, angeregt, befaßte sich die Jahrestagung 1974 der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Wiederbelebung in Erlangen erstmals mit der Problematik der psychisch-medikamentösen Führung von Patienten und deren gezielte präoperative Beeinflussung. RÜGHEIMER (242) betonte immer wieder die Wichtigkeit der präoperativen Abschirmung zur Verbesserung des Allgemeinzustandes, der Operabilität sowie der präoperativen Gesamtlage, eine Erkenntnis, die vorher kaum beachtet worden war: der Zusammenhang zwischen Befindlichkeit und präoperativer emotionaler Streßsituation (93).

Gewiß ist die Prämedikationsvisite, das aufklärende und psychologisch beruhigende Gespräch des Anästhesisten mit dem Patienten, das nur allzu häufig unter großem Zeitmangel steht, durch keine sonstige Maßnahme oder Medikation in der Wirkung der Vertrauensbildung zu ersetzen, aber meist reicht diese Zuwendung jedoch nicht aus, oder besser allein nicht aus, den außergewöhnlichen seelischen Spannungszustand zu lindern oder gar aufzuheben, dem ein Patient sich präoperativ ausgesetzt fühlt. Weiterhin muß bemerkt werden, daß ein nicht geringer Teil der Patienten der Anästhesie größere Bedenken und Skepsis entgegensetzt als dem eigentlichen operativen Eingriff. Auch zum Aufbau eines stabilen Vertrauensverhältnisses zwischen Anästhesist und Patientem bedarf es der Vermeidung abträglicher psychischer und vegetativer Einflüsse und deren Wirkung vor allem auf das Herz-Kreislauf-System.

Was soll nun die Prämedikation vordergründig, zum einen für den Patienten, aber auch für den die Narkose leitenden Anästhesisten?

Eine gute Prämedikation bewirkt beim Patienten, daß er

- in seinem Angstgefühl zumindest gedämpft wird
- ausreichend Schlaf vor dem Eingriff hat und eine ruhige Nacht durchlebt hat
- in der psychischen Erregung gedämpft ist
- mit größerer Zuversicht dem operativen Eingriff entgegen sieht.

Dem Anästhesisten soll die Prämedikation

- die pharmakophysiologische Situation des Patienten optimieren
- Anästhetika einsparen helfen
- das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen mindern.

Für Arzt und Patient soll ein Zustand der Gelöstheit ohne Verlust der Kooperation sowie ein Niveau größerer Sicherheit herbeigeführt werden.

Ein weiteres, nicht weniger wichtiges Ziel sinnvoller Prämedikation ist die Linderung von vorbestehenden Schmerzen; dies soll jedoch weiterhin nicht die Aufgabe dieser Ausführungen sein (242, 127,19).

5. PSYCHOPHARMAKA: WIRKORT UND EINTEILUNG

Neben den großen Medikamentengruppen der Analgetika, Anti-histaminika, Parasympathikolytika, Hypnotika und Sedativa spielt wohl die Klasse der Psychopharmaka, und unter ihnen die Gruppe der Benzodiazepine, die wohl bedeutendste Rolle in der Verwendung zur Prämedikation.

Der Begriff PSYCHOPHARMAKON ist schon alt, der Begriffsinhalt jedoch neueren Ursprungs.

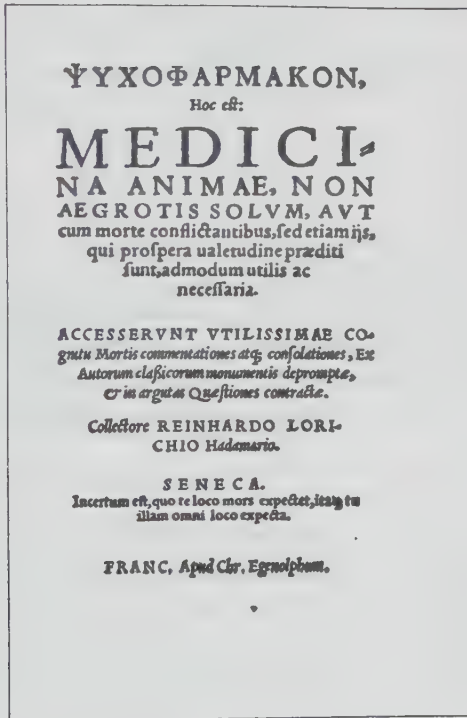


Abb. 12.: Titelblatt des PSYCHOPHARMAKON von REINHARD LORICHIVS.
Frankfurt: Egenolff, 1548

Verstand REINHARD LORICHIUS aus Hadamar in Hessen, um 1548 darunter noch ein Trost- und Sterbebüchlein, "Psychopharmakon, hoc est: medicina animae", das er dem Grafen Ludwig von Stolberg, Königstein und Rocheford, Herrn in Epstein, Mintzenberg und Breuberg, widmete (231), verstehen wir darunter seit KRAEPELIN (1892) die "Beeinflussung psychischer Vorgänge durch besondere Arzneimittel".

Grundlagen der therapeutischen Wirkungen von Psychopharmaka

Die Gruppe der Psychopharmaka beinhaltet Stoffe, die Wirkungen auf psychische Funktionen und Vorgänge zeitigen. Solche Wirkungen bedingen Effekte an bestimmten Strukturen des Gehirnes, die einmal körpereigene Afferenzen sowie solche der Umgebung verarbeiten, Engramme bewahren und Bewußtes wie Unbewußtes zu psychischem Erleben integrieren (169). Bewußtseinsinhalte und Gemütsregungen sind im Gehirn bestimmten Strukturen sowie besonders verteilten Wirkstoffen zuzuordnen.

MORUZZI und MAGOUN (203) hatten schon 1949 festgestellt, daß hinsichtlich der Lokalisation wichtiger Substrate für psychische Vorgänge, und folglich auch für den therapeutischen Ansatz der Psychopharmaka, die Retikularformation des Hirnstammes die Bereitschaft steuert, Informationen und Emotionen aufzunehmen. Areale im Zwischen- und Mittelhirn sind maßgeblich für das Verhalten bei angstausslösenden Situationen (129, 3).

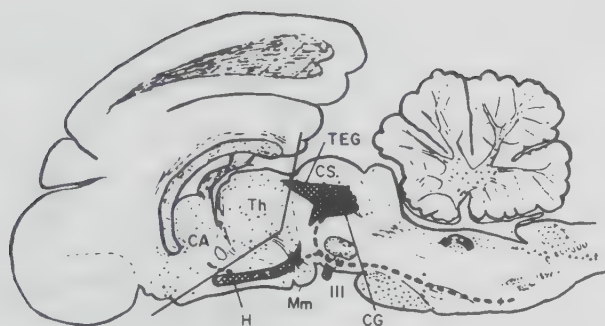


Abb. 13.: Lokalisation der Regionen (schraffiert) im Katzen-
gehirn, an denen sich durch Reizung angstähnliches
Verhalten auslösen läßt, das durch Psychopharmaka
beeinflußbar ist: im Hypothalamus (H), in der zentra-
len grauen Substanz (CG) und im mesenzephalen TEG-
mentum (TEG). Paramedianer Sagittalschnitt. Th =
Thalamus.

Das somatophysiologische und motorische Verhalten des Menschen ist in Angstsituationen mit den vegetativen Zentren im Hypothalamus koordiniert (130). Außerdem sind das phylogenetisch alte limbische System mit Mandelkern, Septalregion, Cortex cingularis und Hippocampus an emotionalen Verhaltens- und Reaktionsweisen wesentlich beteiligt, wobei einzelne Teile dieses Systems verschiedenen Rang besitzen (219, 137, 96).

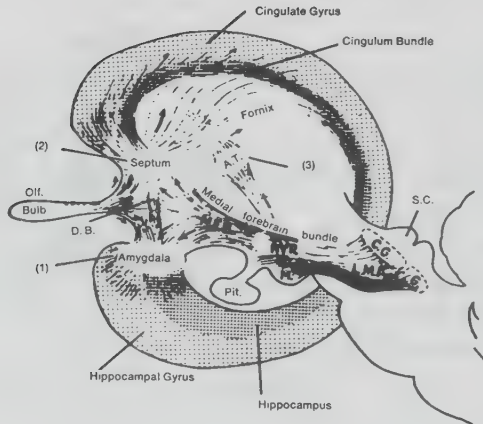


Abb. 14.: Das limbische System nach KNAPP. A.T. = Nucleus anterior Thalami. M.F.B. = Medial forebrain bundle (Tractus olfactomesencephalicus), Hyp. = Hypothalamus, L.M.A. = limbisches Mittelhirngebiet (Nauta), D.B. = diagonales Band (Broca), C.G. = zentrales Höhlengrau, 1 = Faserzüge zum Mandelkern (Amygdala), 2 = zum Septum, 3 = zum vorderen Thalamuskern.

Ob die Großhirnrinde bei psychischen Vorgängen und Angst auch mit beansprucht wird, ist noch weitgehend ungeklärt. Tierphysiologische Untersuchungen scheinen jedoch einen Anhalt für einen "modulierenden Effekt" des Großhirns zu ergeben (14, 163)

Die Koordination von Stimmung, situativem Verhalten, somato-motorischer Aktivität und Auswirkung in den Bereich des Vegetativen ist innerhalb und zwischen den Systemen so gesteuert, daß von entsprechenden Auslösestellen aus, durch Koordination jeweilig für das Individuum charakteristisches Verhaltens- und Reak-

tionsmuster wie programmiert abläuft, was ja auch den Ausdruck der Individualität des Einzelnen darstellt.

Die physiologischen und pathologischen Vorgänge des ZNS finden über diese Organstrukturen ihren Niederschlag im psychischen Bereich, und eine medikamentös-therapeutische Einwirkung durch die Gruppe der Psychopharmaka auf diese Strukturen läßt eine Veränderung der psychischen Momente und Verhaltensweisen erwarten.

Der endgültige Wirkungsmechanismus der Psychopharmaka ist jedoch noch nicht ganz geklärt. Die Psychopharmaka scheinen jedoch mit dem Transport von biogenen Aminen in enger Interferenz zu stehen.

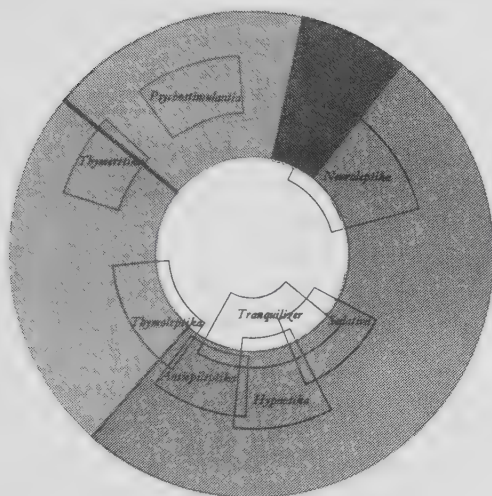
Zur Einteilung der Psychopharmaka

Die vorstehenden Ausführungen haben dargelegt, auf welche zerebralen, für das Seelenleben wichtigen Strukturen mittels geeigneter, psychotroper Medikamente eingewirkt werden kann. Im folgenden soll nun eine Klassifizierung und Unterscheidung dieser Medikamentengruppe und deren spezifischer Wirkung gegeben werden. Die exakteste Einteilung geschieht wohl nach der chemischen Struktur, die sich jedoch in der klinischen Anwendung nicht durchsetzen konnte, da chemisch sehr nah verwandte Stoffe durchaus sehr unterschiedliche psychotrope Wirkungen hervorzubringen vermögen.

I. Psychopharmaka im weiteren Sinne	
1. Hypnotika	
2. Sedativa	
3. Antiepileptika	
4. Psychostimulantia	
II. Psychopharmaka im engeren Sinne	
1. Neuroleptika	Hypnotikafreie Beruhigungsmittel mit "antipsychotisch-antischizophrenen" Wirkung
2. Tranquilizer	Hypnotikafreie Beruhigungsmittel ohne "antipsychotisch-antischizophrenen" Wirkung
3. Antidepressiva	Psychopharmaka mit "antidepressiver" Wirkung
Thymoleptika	Vorwiegend stimmungsaufhellende Antidepressiva
Thymeretika	Vorwiegend hemmungslösende Antidepressiva
III. Psychopharmaka mit "psychomimetischer" Wirkung	
Psycholytika	Pharmaka zur Erzeugung experimenteller Psychosen, welche auch zur Unterstützung psychotherapeutischer Behandlungen Verwendung finden

Tab. 2.: Einteilung der psychotropen Pharmaka (nach DELAY und DENIKER, LANHARDT, ARNOLD und HOFF)

Eine andere Einteilungsmöglichkeit ergibt sich aus den zu beeinflussenden Zielsyndromen dieser Pharmakagruppe und der medikamentösen Eigenwirkung.



-  antidepressiv
-  aktivierend-hemmungslösend
-  antipsychotisch-antischizophren
-  angst- und spannungslösend
-  erregungsdämpfend

Abb. 15.: Wirkungsspektrum der Psychopharmaka

Aus der vorstehenden Abbildung ist ersichtlich, daß gerade die Tranquillizer ein großes Feld angst- und spannungslösender Potenz vereinnahmen und somit für die Zwecke der Prämedikation und deren Forderungen ausgesprochen geeignet erscheinen.

Moderne Beruhigungsmittel: die Tranquilizer

Die große Zahl der unter diesen Begriff einfließenden Pharmaka lassen sich in fünf Gruppen chemischer Ähnlichkeit zusammenfassen:

- Glykolderivate
- Karbinole
- bizyklische Diphenylmethanderivate
- Benzodiazepinderivate
- Dibenzobicyclo-octadienderivate.

Auf eine Vorstellung der chemischen Strukturformeln und deren stöchiometrische Unterscheidung soll hier nicht weiter eingegangen werden, da es den Raum dieser Arbeit sprengen würde.

Allgemein läßt sich sagen, daß die Tranquilizer eine sedierende Wirkung ohne narkotische Komponente besitzen. Es fehlen im Gegensatz zu anderen Psychopharmaka katalytische und extrapyramidale Wirkungen, ebenso eine direkte Beeinflussung der vegetativen Funktionen.

Als Eigenheit muß jedoch die Hemmung polysynaptischer Rückenmarksreflexe aufgezeigt werden, wodurch es zu Muskeler schlaffungen und Ataxie kommen kann. Bekannt ist und genutzt wird auch die antikonvulsive Potenz.

chemische Gruppierung	pharmakologische Kurzbezeichnung	Präparate (Markennamen)
Glykolderivate	Meproamat	Aneural Biobamat Cyrpon Miltan Pertranquil
	Phenaglycodol	Acalo Sinforil Ultran
Karbinole	Phenproamat	Gamaquil

chemische Gruppierung	pharmakologische Kurzbezeichnung	Präparate (Markennamen)
Diphenylmethan- derivate	Hydroxyzin Benactyzin Captodiamin	Atarax Procalm Stoikon Suavital Covatix
Benzodiazepin- derivate	Bromazepam Chlordiazepoxyd Clonazepam Diazepam Flurazepam Nitrazepam Medazepam Oxazepam Lorazepam Clorazepat	Lexomil Lexotan Lexotanil Librium Rivotril Valium Dalmadorm Dalmane Mogadan Mogadon Nobrium Adumbran Anxiolit Praxiten Serax Serepax Seresta Tavor Temesta Tranxène Tranxilium
Dibenzobicyclo- octadienderivate	Benzoctamin	Tacitin

Tab. 3.: Typische Vertreter der Tranquilizer (nach 231)

Eine weitere, gerade zur Prämedikation gut zu nützende Eigenschaft der Tranquilizer ist das Vermögen, angstlösend zu wirken. Sie führen daher auch die Bezeichnung "Anxiolytika", und finden deshalb in der Anästhesie weitgehend und global Verwendung (85). Unter diesen Tranquilizern haben sich nun zur Ausschaltung der Angst vor den bevorstehenden Ereignissen die BENZODIAZEPINE nach der klinischen Erfahrung am besten bewährt. Dabei kommt es als sicher sinnvoller Effekt ganz nebenbei noch zur Unterstützung der nachfolgend zur Anästhesie verwendeten Medikamente.

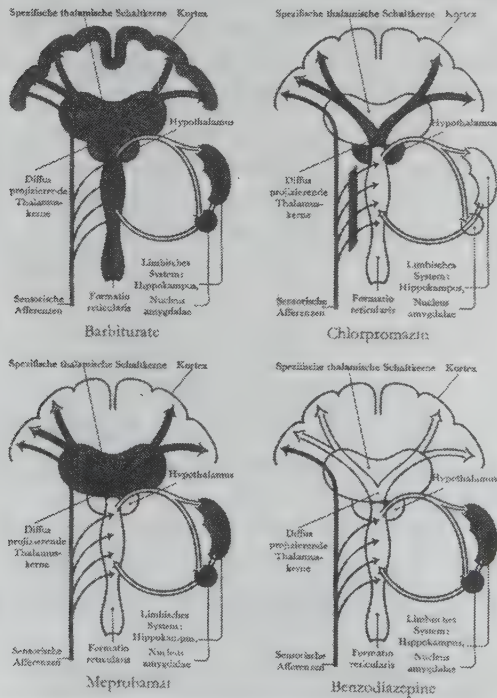


Abb. 16.: Schematische Darstellung der Hauptangriffsorte verschiedener dämpfender und schlafanstoßender Pharmaka. Die Hauptangriffsorte sind grau getönt.

Vorausgehende Abbildung zeigt, daß wir mit der Substanzgruppe der Benzodiazepine ein Mittel in Händen haben, das selektiv auf gewisse thalamische Kerngebiete und auf das limbische System einwirkt, wobei die Hauptwirkung auf der Beeinflussung letzteren liegt. Wir haben vorher schon aufgezeigt, daß das limbische System vorwiegend an der Gestaltung des affektiven Gesamtverhaltens, also auch der Angst beteiligt zu sein scheint (219, 168, 183, 184, 149).

6. BENZODIAZEPINE

Die gute anxiolytische Potenz der Benzodiazepingruppe hat es nahe gelegt, daß diese Pharmaka in der anästhesiologischen Prämedikation weltweit Verbreitung gefunden haben, wie wohl sonst kein anderes Pharmakon. So werden weltweit, allerdings auf die Gesamtmedizin bezogen, täglich etwa 40 Billionen Einzeldosen an Benzodiazepin konsumiert (167). Es lag, weil auch bei uns die Benzodiazepine zu den meistgebrauchten Medikamenten bei der Prämedikation gehören, nahe, deren anxiolytische Potenz zu objektivieren. Zu diesem Zweck haben wir, wie später noch ausgeführt wird, zwei chemisch eng verwandte Vertreter dieser Substanzgruppe gegen Placebo in ihrer anxiolytischen Wirkung verglichen.

In diese Untersuchung wurden also die beiden lang wirkenden Benzodiazepine DIAZEPAM und CLORAZEPAT einbezogen.

Der Versuchsablauf, die Fragestellung und die Methodik soll später noch erörtert werden.

Hier jedoch noch ein paar grundlegende Bemerkungen über beide Präparate und deren pharmakologische Charakteristik.

Diazepam (Valium^R)

Valium enthält als Wirkstoff 7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2 H-1,4-benzodiazepin-2-on. Es ergibt sich somit folgende chemische Strukturformel (276).

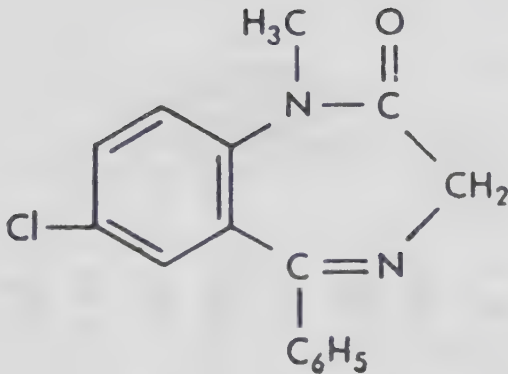


Abb. 17.: Strukturformel von Diazepam

Diazepam zeichnet sich nach Prospektankündigung durch entspannende und vegetativ stabilisierende Wirkung aus. Es ist gleichzeitig beruhigend und schlaffördernd und hat muskelrelaxierende Wirkung. Diazepam setzt das durch emotionalen Streß erhöhte Aktivitätsniveau jener Hirnbezirke (limbisches System, Hypothalamus) herab, in denen emotionale Reize verschaltet werden. Von diesen Steuerungsorganen werden praktisch sämtliche andere Organe und Organsysteme beeinflusst.

Mit Diazepam ist es also möglich, nicht nur emotionelle Störungen, sondern auf dem Wege über das limbische und hypothalamische sowie das neurovegetative und hormonale System auch psychosomatische Symptome, Störungen und Krankheiten wirksam zu behandeln.

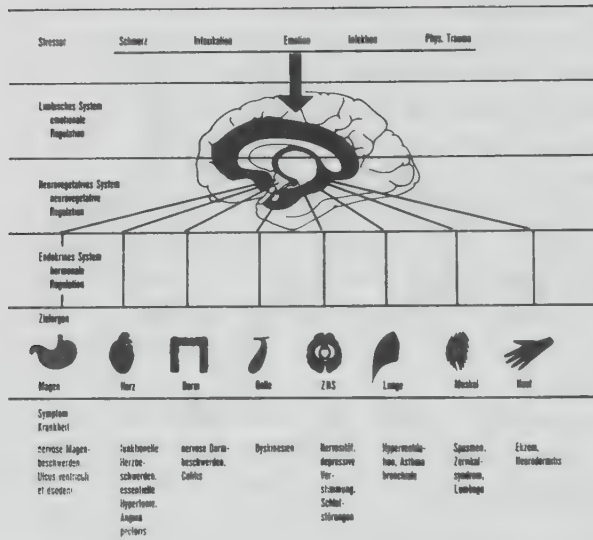


Abb. 18.: Zentraler Angriff von Diazepam und Wirkung auf das periphere Erfolgsorgan.

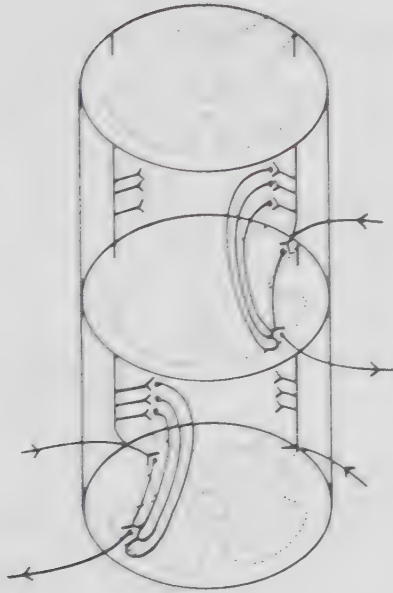


Abb. 19.: Diazepam verstärkt die Hemmung polysynaptischer Reflexe und bewirkt dadurch eine Entspannung der quergestreiften Skelettmuskulatur.

Das Medikament findet globale Anwendung in allen Bereichen der Medizin.

Diazepam eignet sich durch seine spezielle Affinität zum limbischen System, das ein wesentliches morphologisches Substrat für das Affektverhalten darstellt, besonders zur Prämedikation vor operativen Eingriffen, aber auch zur Kombinationsnarkose. Durch Dämpfung dieser Bereiche kommt es zu einer psychisch ent-

spannenden, sedativ-schlaffördernden und vegetativ stabilisierenden Wirkung, wodurch z.B. Angstgefühle, Spannungs- und Erregungszustände des Patienten günstig beeinflusst werden (277). Soweit die Charakteristik von Diazepam.

Dikaliumclorazepat (Tranxilium^R)

Das Präparat besteht chemisch aus dem Dikaliumsalz des 7-Chlor-3-carboxy-1,3-dihydro-2,2-dihydroxy-5-phenyl-2 H-1,4-benzodiazepin.

Es ergibt sich somit nachfolgende Summenformel: $C_{16}H_{11}O_4N_2ClK_2$.

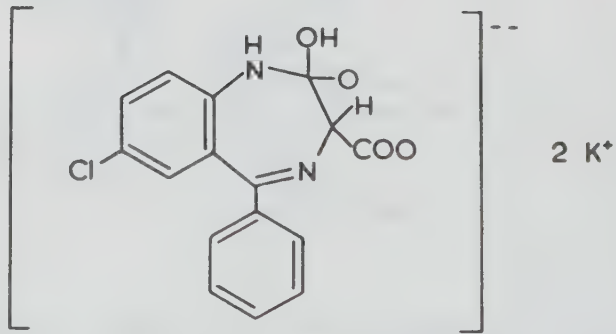


Abb. 20.: Strukturformel von Dikaliumclorazepat.

Der Wirkstoff ist physikalisch-chemisch ein gelblich-weißes kristallines Pulver, das sich in Wasser und Phosphatpuffern leicht auflöst. Sonst ist die Löslichkeit gering.

Der Gehalt an Kalium beträgt 22,24 mg in 100 mg Dikaliumclorazepat (274).

Dikaliumclorazepat nimmt als salzartige, leicht wasserlösliche Substanz unter den therapeutisch verwendeten Benzodiazepinen eine Sonderstellung ein. Nach oraler Applikation wird Dikaliumclorazepat im sauren Milieu des Magens schnell hydrolysiert und praktisch quantitativ zu dem anxiolytisch-ataraktisch besonders wirksamen Hauptmetaboliten NORDIAZEPAM (N-Desmethyldiazepam) umgewandelt. Der weitere Verlauf der Metabolisierung erfolgt langsam durch Umwandlung zu Oxazepam (272).

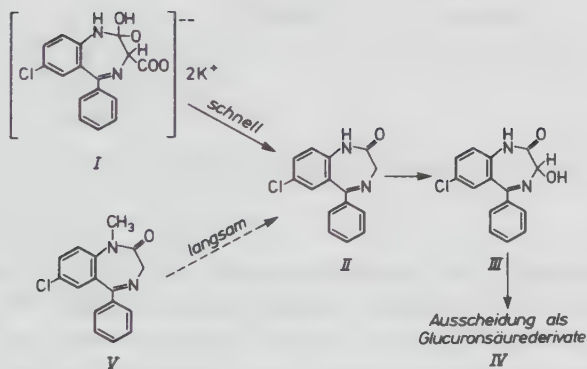


Abb. 21.: Vereinfachtes Metabolisierungsschema von Dikaliumclorazepat und Diazepam nach oraler Applikation.

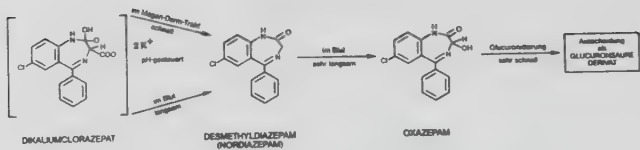


Abb. 22.: Biotransformation von Dikaliumclorazepat.

Akute Angst- und Spannungszustände sind primär durch extrem hohe, aversiv wirkende Erregungsniveaus gekennzeichnet. Durch Aktivierung spezifischer Aversionszentren, die hinsichtlich der Angstvermittlung eine Verstärkerfunktion ausüben, wird häufig eine heftige psychovegetative, neuroendokrine und psychomotorische Symptomatik ausgelöst.

Die generelle nozizeptive Wirkung jeder Angstsymptomatik kann deshalb in der Belastung gesehen werden, die bereits vorgeschädigten Organsystemen mit geringer funktioneller Reserve in Streß-Situationen, wie z.B. vor chirurgischen Eingriffen, auferlegt wird.

Unter Anxiolyse im Sinne eines erwünschten Therapieeffektes ist die angstlösende therapeutische Wirksamkeit bei akuten oder chronischen klinisch relevanten Angstzuständen zu verstehen, die infolge sogenannter Somatisation auch körperliche Beschwerden

den verursachen können. Angst- und Spannungszustände, wie sie unter anderem bei größeren diagnostischen Interventionen, vor und nach chirurgischen Eingriffen oder bei hochakuten Krankheitsverläufen (z.B. Infarktpatienten) auftreten, sind dementsprechend durch die simultane Manifestation von typischen Angstreaktionen gekennzeichnet. Angst kann als Antwort des Individuums auf eine reale oder vermeintliche Bedrohung bei gleichzeitig subjektiv erlebter Hilflosigkeit und Isolation interpretiert werden (274).

Eine sinnvolle anxiolytische, wirklich angstlösende und nicht nur verdrängende Pharmakotherapie kann somit nicht in einer diffusen "Tranquilisierung" zentraler Strukturen bestehen, sondern muß in selektiver Weise an den Angstvermittlerzentren angreifen und dort verschobene neurophysiologische Gleichgewichte wieder normalisieren.

Die anxiolytische Sofortwirkung von Tranxilium erstreckt sich simultan auf den gesamten Komplex der Angstreaktion und ist auf vier Ebenen nachweisbar:

- auf zentraler Ebene
- im peripher-physiologischen Bereich
- auf motorischer Ebene
- im subjektiven Erleben.

Der anxiolytische Effekt ist jedoch nicht von störenden Vigilanzbeeinträchtigungen begleitet.

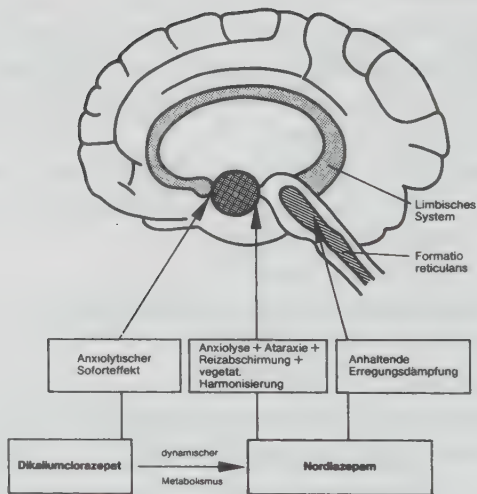


Abb. 23.: Schematische Darstellung der Angriffspunkte von Dikaliumclorazepat.

Die zuverlässige ataraktisch-anxiolytische und erregungsdämpfende Wirkung von Dikaliumclorazepat wurde vielfach nachgewiesen und ist allgemein anerkannt. Das Präparat zeigt im Vergleich,

und auch das ist allgemein anerkannt, zumindest gleiche, in manchen Untersuchungen jedoch deutlich bessere Effekte bei

- Angst- und Unruhezuständen
- psychomotorischer Erregung
- psychovegetativen Regulationsstörungen
- funktionellen Organstörungen
- psychosomatischen Syndromen
- Schlafstörungen.

In Klinik und Praxis wurde die überzeugende anxiolytisch-ataraktische Wirksamkeit von Dikaliumclorazepat registriert und auch anhand kontrollierter Studien, von Doppelblindversuchen sowie psychopathometrischer Tests erhärtet.

FEURST (84) zeigte die Wirksamkeit äquimolarer Dosen von Clorazepate im Vergleich zu Diazepam auf.

Soweit die Präparatlaudatio über Dikaliumclorazepat.

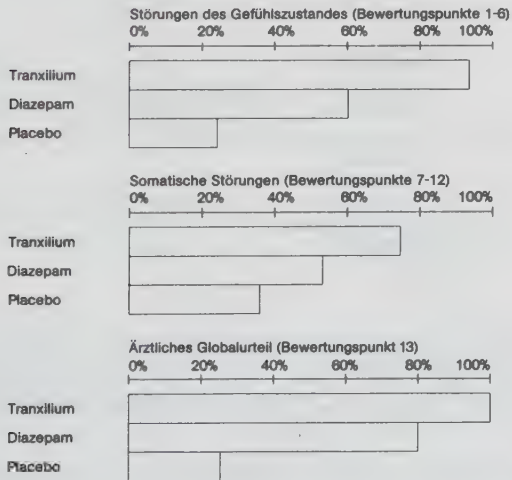


Abb. 24.: Prozentuale Besserung bei Patienten mit Angstzuständen, gemessen nach der HAMILTON-Skala. Diazepam und Dikaliumclorazepat im Vergleich.

Zur Pharmakologie der Benzodiazepine

Die Substanzgruppe ist seit etwa 1959 bekannt; ihr erster Vertreter war das Chlordiazepoxid.

Der Stoffwechsel der Benzodiazepine weist große Ähnlichkeiten auf und mündet meist bei gemeinsamen Metaboliten.

Diazepam, Medazepam, Prazepam und Clorazepat bilden alle Desmethyldiazepam (Nordiazepam). Eine andere Schlüsselsubstanz ist das Oxazepam, welches ebenfalls den Endmetaboliten mehrerer Benzodiazepine darstellt (167).

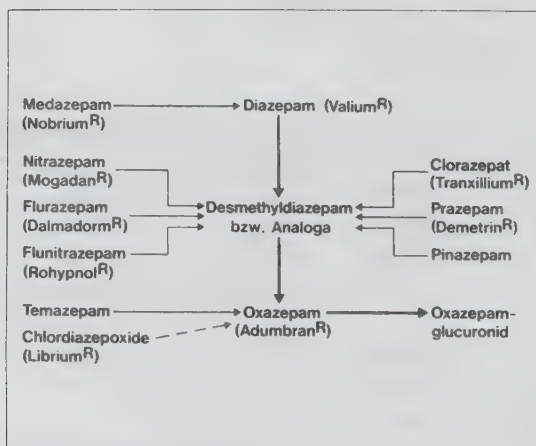


Abb. 25.: Gemeinsame Stoffwechselwege einiger Benzodiazepine.

Die Benzodiazepine werden alle in der Leber metabolisiert, wobei Dealkylierung am Stickstoffatom, Hydroxylierung und die Konjugation mit Glucuronsäure ganz im Vordergrund stehen.

Enthalten Substanzen Nitrogruppen, so werden diese zu Amino-
gruppen reduziert und anschließend azetyliert. Keine der bis-
her bekannten Substanzen beeinflusst den Stoffwechsel anderer
Medikamente; es kommt bei der Therapie mit Benzodiazepinen zu
keiner Induktion oder Hemmung mikrosomaler Leberenzyme.
Die unveränderte Ausscheidung durch die Niere erfolgt nur zu
einem verschwindend geringen Teil (172).

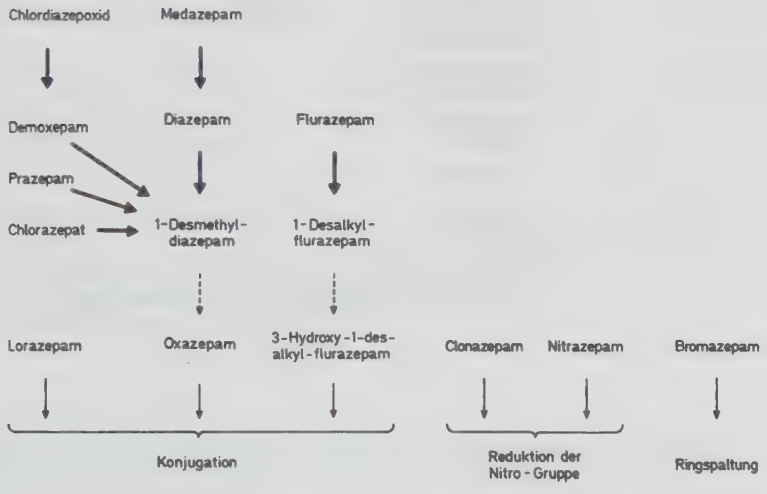


Abb. 26.: Vereinfachtes Stoffwechselschema der Benzodiazepine.
Die Stärke der Pfeile deutet die Geschwindigkeit der
betreffenden Schritte an.

Die Benzodiazepine zeigen eine unterschiedlich lange Wirkungs-
dauer. Nachfolgende Aufstellung zeigt diese Unterschiede auf.

Lang wirksam	Mittellang wirksam	Kurz wirksam
Desmethyldiazepam*) (Nordiazepam)	Bromazepam (Lexotanil®)	Triazolam (Halcion®)
Clorazepat *) (Tranxillium®)	Oxazepam (Adumbran®, Praxiten®)	Midazolam (noch nicht im Handel)
Prazepam*) (Demetrim®)	Lorazepam (Tavor®)	
Diazepam*) (Valium®)	Clotiazepam**) (Trecalmo®)	
Medazepam*) (Nobrium®)	Camazepam**) (Albega®)	
Chlordiazepoxid*) (Librium®)	Lormetazepam**) (Noctamid®)	
Flurazepam*) (Dalmadorm®)		
Flunitrazepam*) (Rohypnot®)		
Nitrazepam*) (Mogadan®)		
Clonazepam **) (Rivotril®)		
Clobazam*) (Frisium®)		
*) Substanz besitzt aktive Metaboliten, die zum Effekt beitragen **) über die biologische Aktivität der Metaboliten gibt es unterschiedliche Angaben		

Tab. 4.: Einteilung der Benzodiazepine nach ihrer Wirkungs-
dauer.

Ziel der Therapie der akuten Angst- und Spannungszustände ist es, den Patienten so schnell und so wirksam wie möglich von seinen quälenden Symptomen zu befreien und ihn von seinem Krankheitserleben zu distanzieren.

Bezüglich des Wirkspektrums der Anxiolytika vom Diazepin-Typ läßt sich folgende Übersicht geben (141):

Pharmakologische Wirkungen	Therapeutische Relevanz
Antifrustrationswirkung	Angstsyndrome
Verhaltensinhibition im Konflikt	Ängstliche Depression
Normalisierung sonstigen gehemmten Verhaltens	Emotionelle Dysregulation
Antiaggressive und Antiangstwirkung	
Dämpfung der Vigilanz (EEG)	Schlaflosigkeit
Schlaferleichterung	Überarousal
Antikonvulsive Wirkungen	Verschiedene Arten von epileptiformen Erkrankungen
Dämpfung von zentralnervös gesteuerten vegetativen und endokrinen Reaktionen, hervorgerufen durch Emotionen oder andere exzessive afferente Stimuli	Psychosomatische Erkrankungen (kardiovaskulärer, gastro-intestinaler, hormonaler Art)
Zentrale Muskelrelaxation	Somatische und psychogene Muskelspasmen, Tetanus
Potenzierung der Wirkungen von zentraldämpfenden Substanzen	Anästhesie

Die Wirkung der Benzodiazepine auf molekularer und zellulärer Ebene

Die spezifische Wirkungsweise der Benzodiazepine auf das ZNS war, noch ca. 15 Jahre nach der Einführung der Substanzgruppe in die klinische Medizin, ungeklärt. Mit fortschreitendem Verständnis membranöser Rezeptoren, die auf zellulärer Ebene mit Pharmaka oder körpereigenen Stoffen interagieren können, lag die Vermutung nahe, daß es sich bei den Benzodiazepin-Wirkungen wohl auch um Rezeptorspezifische Vorgänge handeln dürfte. Die ersten, wenn auch noch relativ ungesicherten Berichte dar-

über stammen aus den Jahren 1977 und 1978 (39, 40, 41). Übereinstimmend wird dargestellt, daß es sich um spezifische Membranwirkungen des Hirngewebes handelt. Diese Untersuchungen wurden primär am Rattenhirn durchgeführt. In anderen Gewebefractionen fanden sich keinerlei Hinweise für das Vorliegen solcher benzodiazepin-spezifischer Rezeptoren. Es wurde auch schon 1977 erstmals die Vermutung geäußert, daß dieses spezifische Bindungsverhalten zu den Rezeptorstellen in engem Zusammenhang mit den pharmakologischen Wirkungen bezüglich der Anxiolyse stehen könnte (41). Kurze Zeit später (1978) erschienen die ersten experimentell und biochemisch begründeten Nachweise der Rezeptoren und ihres Bindungsverhaltens: BRAESTRUP, C. R.F. SQUIRES (42), GUIDOTTI, A., G. TOFFANO, E. COSTA (106) und HAEFELY, W.E. (120).

Wirkung der Benzodiazepine am Rezeptor

Es gibt also im Gehirn an der Oberfläche bestimmter Nervenzellen Rezeptoren, in welche die Benzodiazepinmoleküle exakt zu passen scheinen; durch diese Bindung nun laufen im Zellinnern biochemisch-biophysikalische Prozesse ab, welche zur Verstärkung natürlicher Hemm-Mechanismen im ZNS führen, und dadurch beruhigende, entspannende und krampflösende Wirkungen hervorrufen.

Durch elektroenzephalographische Untersuchungen wurde ja der Wirkort der Substanzgruppe vorwiegend im limbischen System, jedoch nicht alleinig dort, festgestellt. Die Neurone der Nervenzellen nehmen Informationen aus der Umwelt oder dem Körper auf und führen sie dem Gehirn zur Verarbeitung zu. Eine Nervenzelle läßt sich grobschematisch und vereinfacht in drei Funktionsbereiche unterteilen:

- den Zellkörper mit den Dendriten als "Empfängerteil"
- das Axon, über das ein vom Neuron ausgehendes Aktionspotential geleitet wird
- die Endigung des Axons (Synapse), die Stelle, an der das ankommende Aktionspotential einen chemischen Über-

trägerstoff freisetzt, und so eine Erregung oder Hemmung der nachgeschalteten Nervenzelle hervorrufen kann.

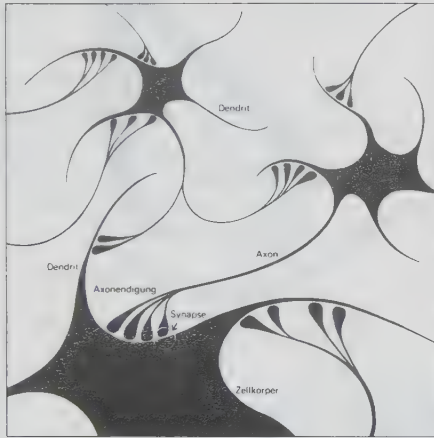


Abb. 27.: Schematische Darstellung neuronaler Verbindungen.

Die Kontaktstelle zwischen zwei Neuronen, an denen auch die Informationsvermittlung stattfindet, bezeichnet man als Synapse. Diese Synapsen bestehen aus der Axonendigung eines Neurons, sowie der Oberfläche (Membran) des Zellkörpers oder Dendriten des nachgeschalteten Neurons und aus dem dazwischenliegenden, elektrisch nicht überbrückbarem, synaptischen Spalt. Die Überbrückung dieses Hindernisses erfolgt durch chemische Transmittersubstanzen, die erregend oder hemmend wirken können. Der wichtigste erregende Neurotransmitter ist die Glutaminsäure, der wichtigste hemmende die Gamma-Amino-Buttersäure (GABA).

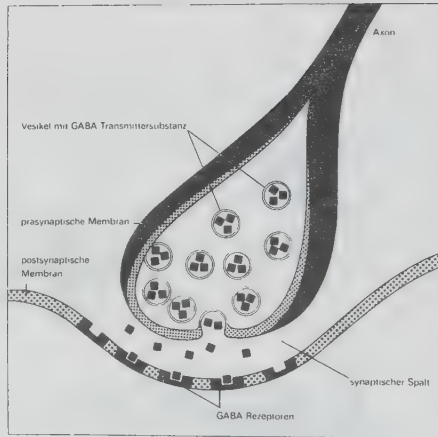


Abb. 28.: Schematische Darstellung einer Synapse mit ihren Strukturen; hier GABA als Transmittersubstanz, also hemmender Einfluß.

Werden nun erregende Transmitter in entsprechender Menge freigesetzt, wird im nachgeschalteten Neuron ein weiteres Aktionspotential freigesetzt; hemmende Transmitter hingegen erschweren oder verhindern die Bildung eines Aktionspotentials im nachgeschalteten Neuron. Die Synthese der Neurotransmitter erfolgt in den Axon-Endigungen, die Speicherung in Vesikeln. Es gilt auch als nachgewiesen, daß die Transmittersubstanzen neuronspezifisch sind, d.h. daß jedes Neuron nur einen bestimmten Neurotransmitter synthetisieren und ausschütten kann. Durch Anlagerung des Transmitters an passende, postsynaptische Rezeptorstellen kommt es zu ganz bestimmten Änderungen in der postsynaptischen Nervenzelle: entweder zu Aktivierung oder Hemmung/

Dämpfung der nachgeschalteten Nervenzelle.

Im ZNS spielen die hemmenden Neurone eine wichtige Rolle. Der hemmende Einfluß ist für eine ordnungsgemäße Funktion des Nervensystems unerlässlich.

Durch diese hemmenden Mechanismen der sog. GABAergen Neurone sind wir in der Lage, Signale aus der Umwelt und aus unserem Körper wahrzunehmen und sie weitgehend nach ihrer augenblicklichen Wichtigkeit zu werten und auf sie entsprechend zu reagieren oder sie zu ignorieren.

Benzodiazepine verstärken nun den natürlicherweise im ZNS vorkommenden Hemm-Mechanismus (121).

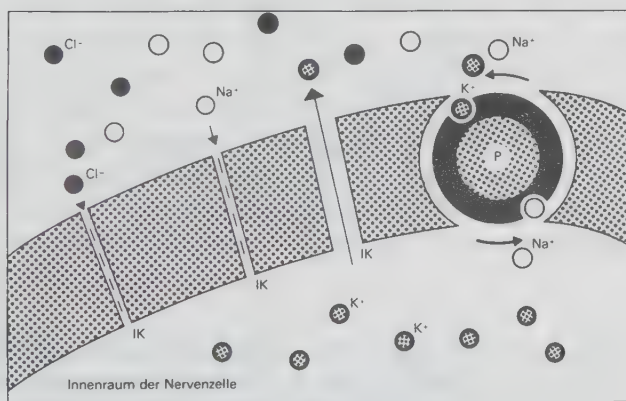


Abb. 29.: Schematische Darstellung der Auslösung eines Aktionspotentials am Neuron. Durch einen "Pumpmechanismus" P kommt es zum Austausch von Kalium- und Natriumionen, und es wird ein Ruhezustand hergestellt mit einer elektrischen Potentialdifferenz zwischen elektrisch negativem Innenraum und elektropositivem Außenraum. Die Membran ist auch noch von Ionenkanälen (K) durchsetzt. Je nach Art der durch diese Strukturen strömenden Ionen erhöht oder erniedrigt sich die Erregbarkeit des Neurons. Der Ionenfluß, der durch die Wirkung eines erregenden Neurotransmitters eingeleitet wird, löst ein Aktionspotential aus; der Ionenfluß, der durch einen hemmenden Transmitter ausgelöst wird, macht das Neuron gegenüber Erregung weniger empfindlich.

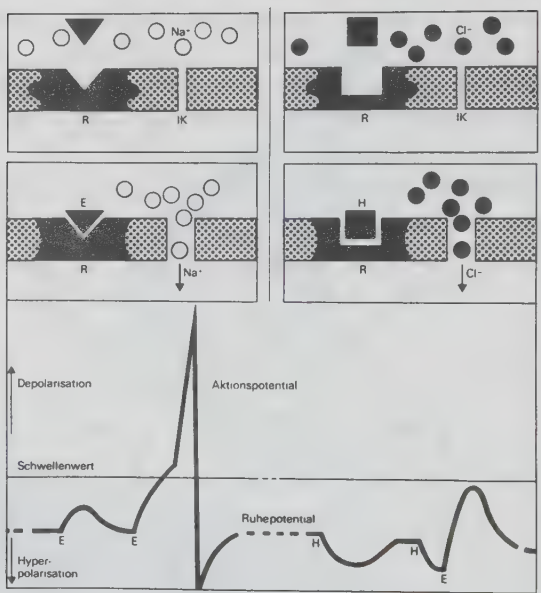


Abb. 30.: Schematische Darstellung der Rezeptorstelle und Darstellung des ausgelösten Aktionspotentials. Ein erregender Transmitter (E) verbindet sich mit Membranrezeptoren und öffnet dadurch den Natriumkanal (IK): es fließen Na⁺-Ionen in das Innere des Neurons, es kommt zur Depolarisation. Bei Überschreitung eines bestimmten Schwellenwertes wird das Innere des Neurons positiv gegen außen: das Aktionspotential entsteht. Die Natriumionen, die während des Aktionspotentials in das Neuron hineinfließen, bewirken auch eine positive Aufladung der näheren Umgebung des Zellinneren, die Welle der Entladung wandert über das Axon bis zur Axonendigung. Dort bewirkt das Aktionspotential einen Einstrom von Kalziumionen, die zur Freisetzung des Transmitters aus den synaptischen Bläschen in den Synapsenspalt führt. Handelt es sich um einen erregenden Transmitter, so laufen diese Vorgänge ebenso im nachgeschalteten Neuron ab.

Ein hemmender Neurotransmitter (H), z.B. GABA, verbindet sich mit bestimmten Rezeptoren (R) an der Membran. Durch diese Bindung wird ein "Chlorid-Kanal" geöffnet: es fließen negative Cl^- -Ionen in das Innere des Neurons. Dadurch wird das Membranpotential erhöht: Hyperpolarisation, die negative Ladung im Innern des Neurons wird verstärkt und die Auslösung eines Aktionspotentials durch eine erregende Transmittersubstanz zumindest erschwert bzw. ganz verhindert. Der Transmitter vermag keine Depolarisation hervorrufen, die den Schwellenwert erreicht oder überschreitet.

Schon im Jahre 1967 wurde von F. SCHMIDT (121) ein weiteres für die Nervenphysiologie wichtiges Phänomen entdeckt, nämlich die sog. präsynaptische Hemmung. Er fand auch heraus, daß die Benzodiazepine diese Hemmwirkung verstärken können. In den frühen siebziger Jahren wurde auch der Überträgerstoff GABA als für die präsynaptische Hemmung verantwortlich identifiziert. HAEFELY, POLC, PIERI und SCHAFFNER (121) versuchten in den Jahren 1973-1977 diese vorher von SCHMIDT gemachten Entdeckungen nachzuvollziehen und bestätigten diese in jeder Hinsicht: Benzodiazepine verstärken die präsynaptische hemmende Wirkung des Transmitters GABA. Zusätzlich fanden sie, daß diese Pharmaka auch die postsynaptische Wirkung in verschiedenen Hirnstrukturen verstärken, und daß sie nur dann wirksam werden, wenn GABA im Spiele ist.

Als entscheidende Erkenntnis läßt sich sagen, daß Benzodiazepine die Hemm-Mechanismen verstärken, an denen der Neurotransmitter GABA beteiligt ist. Benzodiazepine verstärken also einen natürlicherweise im ZNS vorhandenen dämpfenden Mechanismus. Der Neurotransmitter GABA ist bei allen präsynaptisch hemmenden Synapsen des Rückenmarks und Gehirns, sowie bei den meisten postsynaptisch hemmenden Synapsen des Gehirns beteiligt.

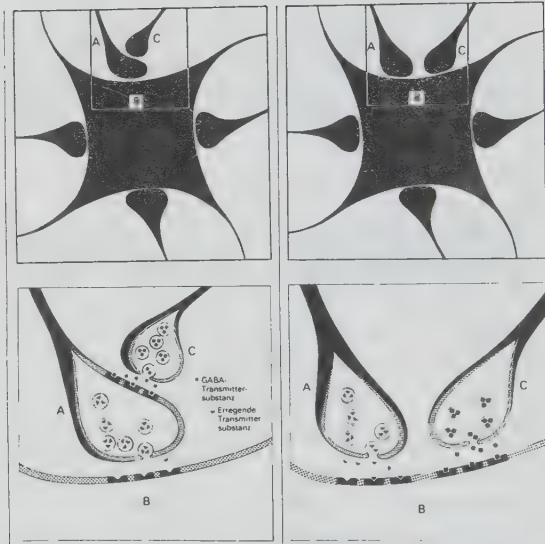


Abb. 31.: Hemmechanismen im ZNS.

Präsynaptische Hemmung. Die Erregung der Nervenzelle B kann dadurch gehemmt werden, daß die hemmende Transmittersubstanz eines Neurons C (z.B. GABA) die Nervenendigung der erregenden Zelle A beeinflusst, die einen aktivierenden Einfluß auf die Nervenzelle B ausübt. Der an dieser Synapse ausgeschüttete hemmende Transmitter bewirkt, daß ein Aktionspotential in der erregenden Nervenzelle A weniger erregende Transmittersubstanz freisetzt. Die Hemmung erfolgt vor dem synaptischen Spalt zwischen dem erregenden Neuron A und dem Neuron B und heißt daher präsynaptische Hemmung.

Postsynaptische Hemmung. Die Erregung der Nervenzelle B kann auch dadurch gehemmt werden, daß die hemmende Transmittersubstanz eines Neurons C die Membran der Nervenzelle B hyperpolarisiert, die einem aktivierenden Einfluß von seiten der erregenden Nervenzelle A ausgesetzt ist. Der an dieser Synapse ausgeschüttete hemmende Transmitter bewirkt, daß die Nervenzelle B auf alle ankommenden erregenden Einflüsse unterempfindlich reagiert. Dieser Typ heißt postsynaptische Hemmung.

Was lag nun noch näher, als nach dem "Verstärkungsmechanismus" der Benzodiazepine auf hemmende Synapsen zu suchen.

Im Jahre 1977 stellte sich heraus, daß sich Benzodiazepine im ZNS an ganz bestimmte Rezeptoren binden, nämlich an große Empfänger-moleküle (32, 202, 42). Bei Bindungsstudien mit Membranbruchstücken aus homogenisierten Rattenhirnen und stark radioaktiv-markiertem Diazepam und nicht markiertem unterschiedlicher therapeutischer Wirksamkeit konnten diese Rezeptorenstellen eindeutig lokalisiert werden.

Therapeutisch schwach wirksame Benzodiazepine binden sich weniger stark an diese Rezeptoren als therapeutisch stärker wirkende. Die Benzodiazepinrezeptoren sitzen an Synapsen, die mit dem hemmenden Neurotransmitter GABA operieren.

Durch eine chemisch-physikalische Maßnahme, dem sog. PHOTO AFFINITY LABELLING gelang es, Benzodiazepin-Rezeptoren auch elektronenmikroskopisch sichtbar zu machen. Dabei stellten sich folgende Aussagen heraus:

- Benzodiazepinrezeptoren sind über das ganze Gehirn verteilt. Die meisten befinden sich jedoch in der Hirnrinde und im limbischen System.
- Benzodiazepin-Rezeptoren sitzen an GABAergen Synapsen und entfalten dort ihre Tätigkeit.

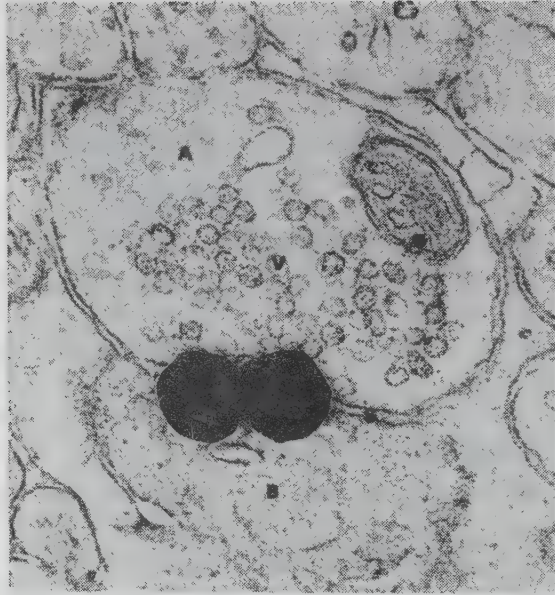


Abb. 32.: Darstellung eines Benzodiazepinrezeptors. Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Teils des Gehirngewebes einer Ratte in 117 000 facher Vergrößerung. Der schwarze Fleck an der Kontaktstelle zweier Nervenzellen ist durch die Strahlung radioaktiver Benzodiazepinmoleküle entstanden, die an Rezeptoren gebunden sind. A: Endigung einer Nervenzelle mit deutlich erkennbaren Vesikeln V, welche die Transmittersubstanz enthalten. B: Dendrit der nachgeschalteten Nervenzelle. S: Synaptischer Spalt zwischen beiden Nervenzellen. Ob die Rezeptoren an der Endigung der Nervenzelle A oder in der Membran der nachgeschalteten Nervenzelle B sitzen, oder auch an beiden Orten läßt sich nicht mit Sicherheit sagen.

Wenn sich nun Benzodiazepin an einen Rezeptor bindet, führt es dazu, daß die Funktion der GABAergen Synapse verstärkt wird. Dazu gibt es zwei Möglichkeiten:

- Sitzen die Benzodiazepinrezeptoren an der Nervenendigung des GABA-Neurons, so wirken sie vor dem synaptischen Spalt und sorgen dafür, daß eine größere Menge GABA-Transmittersubstanz als üblich ausgeschüttet wird.
- Sitzen die Benzodiazepinrezeptoren in der Membran des nachgeschalteten Neurons, so wirken sie nach dem synaptischen Spalt und sorgen dafür, daß die GABA-Rezeptoren für die eintreffende GABA-Transmittersubstanz "empfänglicher" werden.

Benzodiazepine, die sich mit ihrem Rezeptor verbinden, verstärken also die Wirkung GABAerger Neurone.

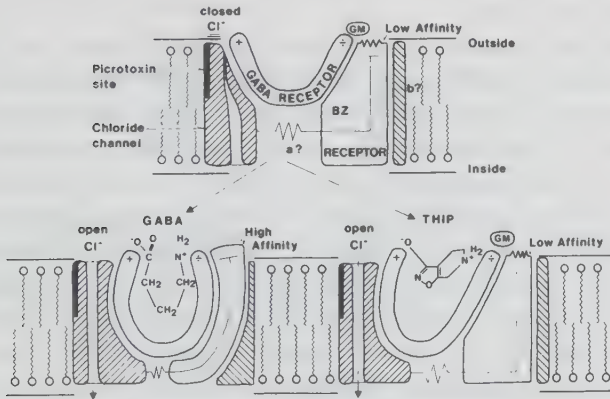


Abb. 33.: Modellvorstellung von GABA-Rezeptoren, Chlorid-Kanälen und Benzodiazepin-Rezeptoren in plasmatischen Membranen und Neuronen. GABA-Modulin (GM) kann sowohl mit den GABA- als auch den Benzodiazepin-Rezeptoren in Wechselwirkung treten. Außerdem ist die Verbindung zwischen den Chloridkanälen und dem Benzodiazepin-Rezeptor dargestellt.

Die Kenntnis der Benzodiazepin-Rezeptoren eröffnet natürlich auch die Möglichkeit, mehr über jene Vorgänge im Gehirn zu lernen, welche Spannung, Angst, Schlafstörungen und emotionalen Streß verursachen.

Hypothetisch läßt sich daraus folgern, daß es einen endogenen Stoff geben muß, der normalerweise an diesen Rezeptoren wirkt, und der benzodiazepinähnliche Qualitäten hat, also auch angstlösend ist. Ein Mensch hätte dementsprechend Angst, wenn zu wenig von diesem Stoff vorhanden wäre. Andererseits läßt sich auch ein körpereigener Stoff denken, der am Rezeptor wirkt und dann Angst erzeugt. Die Benzodiazepine wären in diesem Fall die Antagonisten des angst erzeugenden Stoffes und würden ihn vom Rezeptor verdrängen.

Zusammenfassend läßt sich folgendes konstatieren: Benzodiazepine verstärken, wie auch immer, einen natürlicherweise vorhandenen synaptischen Hemm-Mechanismus im Gehirn und im Rückenmark.

Die antikonvulsive Wirkung von Benzodiazepin läßt sich zwanglos durch die Verstärkung synaptischer GABAerger Hemmechanismen erklären.

Die günstige Wirkung dieser Substanzgruppe bei Angst und emotionalen Spannungszuständen ist durch die Reduktion krankhafter Neuronenaktivität im limbischen System verursacht.

Die Psychopharmaka der Gruppe der Benzodiazepine unterscheiden sich von anderen insofern klar, als sie mit eigenen Rezeptoren zu interagieren vermögen. Da diese Rezeptoren ausschließlich im ZNS vorkommen, reagiert diese Substanzgruppe ausnahmslos dort, was wiederum ihre gute Verträglichkeit beinhaltet.

Es gibt keine direkten Nebenwirkungen: Wirkungen von Benzodiazepinen auf andere Organsysteme erfolgen immer auf dem Umweg über das regelnde und kontrollierende Zentralnervensystem. Die Benzodiazepine wirken spezifisch im Sinne einer Verstärkung auf die GABAerge synaptische Übertragung. Die beinahe ubiquitäre Anwesenheit von GABAergen Neuronen im ZNS erklärt auch, warum Diazepamderivate in fast allen Strukturen des ZNS wirksam sind. Benzodiazepine können über GABAerge Mechanismen fast alle Funktionen des Zentralnervensystems beeinflussen (141). Die Angriffspunkt- und Wirkungsmechanismuskaskade, die den

Benzodiazepinen zugrunde liegt, kann man sich nach HAEFELY (1980) so vorstellen, daß über Rezeptoraktivierung eine erhöhte GABAerge Neurotransmission zustande kommt, die ihrerseits hemmend auf die spontane und hervorgerufene Aktivität von primären Effektor-Neuronen mit anderen Haupttransmittern geleitet werden, wodurch gerade die Aktivität sekundärer Effektor-Neuronen, soweit sie von den primären gesteuert ist, moduliert wird. Dies resultiert dann in den beschriebenen Wirkungen im gesamten Organismus.

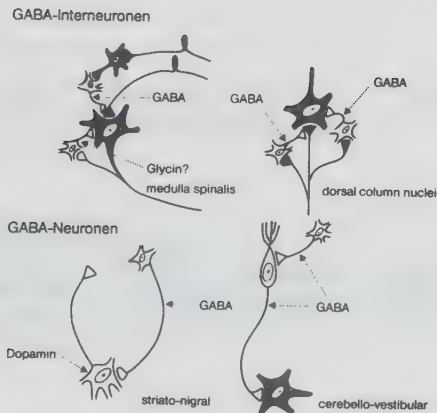


Abb. 34.: Schematische Darstellung von Angriffspunkten von Benzodiazepinen über die Förderung GABA-vermittelter synaptischer Hemmung.

Die neuen Erkenntnisse über die Funktion von Opiatbindungsstrukturen im Zentralnervensystem haben dazu geführt, ähnlich wie bei den Opiaten auch hier nach endogenen Liganden, wenn man so will, körpereigenen Diazepamstrukturen zu suchen, von denen man annimmt, daß sie die Emotion "Angst" kontrollieren. Jedoch spricht im Augenblick noch nichts dafür, daß wir körpereigene Liganden mit Funktionen analog denen der Enkephaline und Endorphine für das Diazepamsystem haben.

Unter vielen Hypothesen für die Grundwirkung der Benzodiazepine ist jene besonders einleuchtend, die von der Existenz eines Komplexes im ZNS ausgeht, der aus GABA-Rezeptor, einem inhibitorischen Protein (GABA-Modulin), dem Benzodiazepinrezeptor und dem Chloridkanal in der Zellmembran besteht. Dabei soll nun das Benzodiazepin mit dem GABA-Modulin interferieren und so eine Affinität des GABA-Rezeptors für GABA erhöhen (siehe auch vorherige Abbildung).

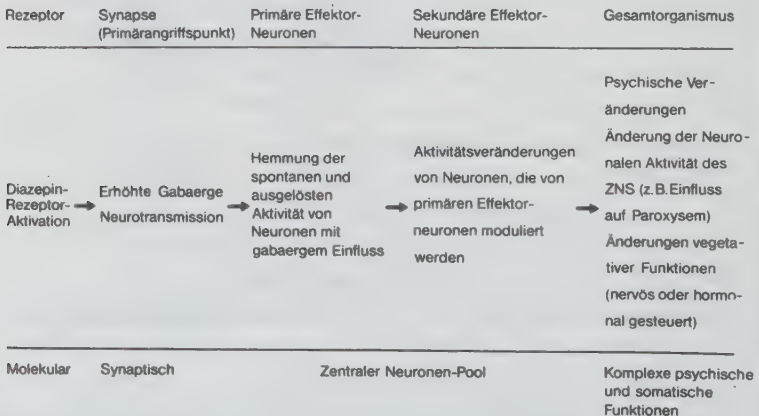


Abb. 35.: Schematische Darstellung der Angriffspunkte und des Wirkmechanismus von Benzodiazepinderivaten.

7. BENZODIAZEPINE IN DER PRÄMEDIKATION: VERGLEICH ZWISCHEN DIAZEPAM UND CLORAZEPAT BEZÜGLICH IHRER ANXIOLYTISCHEN POTENZ

Die Diazepine wurden, aus klinischer Erfahrung heraus und ohne Kenntnis ihrer Wirkungen auf neuronaler Ebene wenige Jahre nach ihrer Einführung im Jahre 1958 zu den meistgebrauchten Pharmaka in der präoperativen Prämedikation, nicht zuletzt deswegen, weil ihnen, wie zuerst empirisch in Erfahrung gebracht, eine große anxiolytische Potenz immanent ist. Mit Kenntnis der spezifischen Rezeptorenwirkung ist dies leicht erklärlich. Und unter der Vielzahl von Benzodiazepinderivaten fanden nun für die Zwecke der Prämedikation das Diazepam und das Clorazepat die weiteste Verbreitung.

Was liegt nun näher, als diese beiden Medikamente bezüglich ihrer anxiolytischen Potenz und somit deren Eignung für die Zwecke der Prämedikation miteinander zu vergleichen, nachdem im vorhergehenden ja bereits die grundlegenden und neuronalen Wirkungen der Benzodiazepine aufgezeigt wurden.

Wir haben nun eine klinische Untersuchung mit folgendem Versuchsablauf und Fragestellungen durchgeführt:

Prüfziel

Untersucht wurde die Wirksamkeit von TRANXILIUM 20 gegenüber Vergleichspräparate und Placebo als Abendprämedikation in der Anästhesiologie am Tag vor dem chirurgischen Eingriff im Hinblick auf Ruhigstellung und Entspannung am Abend, ungestörten Nachtschlaf und angstfreie Ausgeglichenheit am folgenden Tage.

Prüfmuster

1. TRANXILIUM 20 (Dikalium-chlorazepat)
 - 1 Gelatine-Kapsel TRANXILIUM 20 (Farbe: blau-weiß) enthält 20 mg des Wirkstoffs.
2. Vergleichspräparat (gleiche Form und Farbe)
 - 1 Kapsel enthält 10 mg Diazepam.
3. Placebo (gleiche Form und Farbe)
 - 1 Kapsel enthält 20 mg Talkum.

Patientengut

1. Anzahl der Patienten

pro Untersuchungsgruppe 40, insgesamt 120 Patienten.

2. Auswahl der Patienten

In die Prüfung wurden allgemein Patienten vor chirurgischen Eingriffen aufgenommen.

Operative Notfälle wurden nicht in die Untersuchung einbezogen, ebenso nicht Patienten, die aufgrund mangelnder Sprachkenntnisse (Ausländer) oder aus mangelndem Sprachverständnis die Testbögen nicht verstehen bzw. beantworten konnten (MWT-Kontrolle). Weiterhin wurden Schwangere generell von der Studie ausgeschlossen.

Versuchsmethodik

Art der Prüfung: Doppelblind-Studie.

Dosierung / Abpackung

1. Dosierung

1 x 1 Kapsel am Abend (ca. 19.00 Uhr) des Tages vor der Operation.

2. Abpackung

von 1 - 120 entsprechend der Randomisierungsliste durchlaufend nummerierte Folienpackungen zu je 1 Kapsel.

Zusätzliche Medikation

Gleichzeitig (am Abend) mit TRANXILIUM 20 wurden keine anderen Psychopharmaka sowie keine Sedative oder Hypnotika verabreicht.

Befundaufnahme / Dokumentation

Die Dokumentation des Untersuchungsverlaufs durch den Prüfer geschah anhand klinischer Prüfbögen. Weiterhin wurden Selbstbeurteilungs-Skalen zur Verlaufskontrolle nach folgendem Schema verwendet:

Skalen (Test)	vor Einnahme (19.00 Uhr)	1 Stunde nach Einn.	am nächsten Morgen
1. MWT-B	X	-	-
2. Angst-Erregung- Aggressions-Ska- la (AEAS)	X	X	X
3. Erlanger Depress. Skala (EDS)	X	X	X
4. Befindlichkeits- Skala	X	X	X
5. Schlaffrage- bogen (SchF)	-	-	X
6. Klin. Prüfbo- gen	X	X	X

Um die anxiolytischen und somit indirekt auch somatisch wirkenden Qualitäten der zu testenden Pharmaka zu quantifizieren, bieten sich in hervorragender Weise die oben angegebenen psychometrischen bzw. psychopathometrischen Testverfahren an. Es handelt sich bei diesen Methoden um den Versuch, menschliches Verhalten und Erleben standardisiert meßbar zu machen. Während bei der Psychometrie nicht krankhafte Verhaltensweisen quantifiziert und metrisch erfaßt werden, befaßt sich die Psychopathometrie mit ihren Meßverfahren damit, das Ausmaß einer Krankheit oder emotionalen Störung zu erfassen. Die Übergänge sind jedoch fließend.

Beide Verfahrensweisen sind infolge ihrer hohen Objektivität und Zuverlässigkeit durchaus geeignet, auch kleinem pharmakologisch bedingte Verhaltensänderungen zu fassen, die ja gerade für die Prämedikation von Bedeutung sind. Selbst dann, wenn diese Änderungen sich klinischen Globalurteilen noch verschließen, gestatten sie bei entsprechender Normierung zuverlässige Aussagen über Arzneimittelwirkungen.

Die zur Quantifizierung der anxiolytischen Potenz von Benzodiazepinen verwendeten psychometrischen und psychopathometrischen Testverfahren lassen sich folgendermaßen kurz charakterisieren:

MWT-B (Mehrfachwahl-Wortschatz-Test)

Dabei handelt es sich um einen Kurztest zur Intelligenzmessung (176). Die Grundvoraussetzung beruht auf der Erkenntnis, daß der Wortschatz eines Menschen weit stärker von der Intelligenz als von seinem Milieu abhängt(282). Dieser Test korreliert hoch mit dem unbestrittenen HAWIE und ist leicht anzuwenden. Die Wortauswahl lehnt sich an den Wortschatz-Test (WT) des HAWIE an, der wenig krankheitsabhängig ist. Die 42 Wörter des Wortschatztestes aus dem HAWIE wurden dabei unter je vier sinnlose Wörter gestellt, unter denen die Testperson dann das ihr Bekannte auswählen und durchstreichen soll. Der MWT-B spricht zwei psychische Funktionsgefüge an, nämlich Bekanntes wiederzuerkennen und Bekanntes von Unbekanntem zu unterscheiden.

Angst-Erregung-Aggressions-Skala (AEAS)

In der Erlanger Angst-Erregungs-Aggressionsskala hat man einen Test in Händen, der möglichst kurz und mit wenig Items in der Lage ist, eine Patientensituation darzustellen und zu konkretisieren. Er ist weniger geeignet für die Erfassung der Lebenssituation ohne Krankheitsdruck. Anhand einfach zu kennzeichnender Fragen wird die Angstsymptomatik sowie das Erregungs- und Aggressionsverhalten erfaßt. Die farbige Ausgestaltung des Fragebogens gilt nach ERZIGKEIT als Anreiz, sich mit ihm auseinanderzusetzen. Die Items der einzelnen Skalen sind vom Negativen zum Positiven hin gegliedert.

Mit dem Test können Verhaltensweisen und Eigenschaften erfaßt werden; er eignet sich nicht zur Beschreibung eines Zustandsbildes. Das Verfahren kann auch zu Verlaufskontrollen (Längsschnittvergleichen) herangezogen werden. Bei der Bewertung wer-

den Summenscores über die drei Faktoren Angst-Erregung-Aggression sowie ein subsumptiver Gesamtwert erhoben.

Erlanger-Depressions-Skala (EDS)

Mit der Erlanger Depressionsskala läßt sich das Ausmaß depressiver Stimmungen und Expansivitätseinschränkungen objektivieren. Die Skala ist für Querschnitts- und Verlaufsuntersuchungen verwendbar. Die Skala ist nicht verwendbar unter einem IQ von 90. Die EDS kann für zwei Arten der Schweregradmessung eingesetzt werden. Sie besteht im wesentlichen aus neun charakteristischen Items. Die zweidimensionale Struktur des Testes zeigt sich in folgendem: die Items "ich fühle mich nicht wohl", "ich bin traurig", "ich kann nichts mehr leisten" und "ich habe versagt" sind kennzeichnend für die depressive Verstimmung (Faktor 1), während die Aussagen "ich möchte etwas unternehmen", "ich mag selbst nicht mehr", "ich kann mich nicht entscheiden" und "ich möchte mir etwas antun" für die Einschränkung der Expansion in die Umwelt, verbunden mit einer Wendung gegen sich selbst, stehen (Faktor 2).

Die Zusammenfassung beider Faktoren korreliert mit dem Schweregrad einer depressiven Einschränkung (177).

Die Befindlichkeitsskala (v. ZERSEN)

Die Befindlichkeitsskala stellt eine Eigenschaftswörterliste dar, mit deren Hilfe die momentane Befindlichkeit der Testperson sowohl aktuell als auch im Längsschnitt erfaßt werden kann (298). Die Testwerte sind an der Durchschnittsbevölkerung normiert; sie stellen ein Äquivalent für den aktuellen subjektiven Befindenzustand global dar, was ja die Bezeichnung "Befindlichkeit" markiert.

Die Gegensatzpaare der Test-Eigenschaftswörter charakterisieren durchgehend gegensätzliche Zustände des "Zumuteseins". Zur Ermittlung des Testscore bedient man sich, nach Überprüfung der Auswertbarkeit, einer entsprechenden Schablone.

Schlafffragebogen

Der Schlafffragebogen sucht einmal den Schlafverlauf sowie zum anderen die Schlafqualität zu quantifizieren und qualifizieren. Die Einzelkriterien sind dem nachfolgenden Fragebogen zu entnehmen.

Klinischer Prüfbogen

Dieser Erhebungsbogen erfaßt die biografischen Daten des Patienten, organische Begleiterkrankungen, somatische Befunde wie RR, Puls etc. sowie die Vorbehandlung mit Psychopharmaka.

Nachfolgend nun die zur Testung verwendeten Fragebogen und Testunterlagen.

MWT-B

Universität Erlangen

Einheit für Medizinische Psychologie
und
Psychopathometrie

Punkte

Name

Beruf

Alter

Untersuchungsdatum

Diagnose

Sonstiges

.....

Anweisung:

Sie sehen hier mehrere Reihen mit Wörtern. In jeder Reihe steht **höchstens ein Wort**, das Ihnen vielleicht bekannt ist. Wenn Sie es gefunden haben, streichen Sie es bitte durch.

1. Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna
2. Funktion – Kuntion – Finzahn – Tuntion – Tunkion
3. Struk – Streik – Sturk – Strek – Kreik
4. Kulinse – Kulerane – Kulisse – Klubihle – Kubistane
5. Kenekel – Gesock – Kelume – Gelenk – Gelerge
6. sizioł – salzahl – sozihl – sziam – sozial
7. Sympasie – Symmofeltrie – Symmantrie – Symphonie – Symplanie
8. Umma – Pamme – Nelle – Ampe – Amme
9. Krusse – Surke – Krustelle – Kruste – Struke
10. Kirse – Sirke – Krise – Krospe – Serise
11. Tinxur – Kukutur – Fraktan – Tinktur – Rimsuhr
12. Unfision – Fudision – Infusion – Syntusion – Nuridion
13. Feudasmus – Fonderismus – Föderalismus – Födismus – Föderasmus
14. Redor – Radium – Terion – Dramin – Orakium
15. kentern – knerte – kanzen – kretern – trekern

16. Kantate – Rakante – Kenture – Krutehne – Kallara
17. schalieren – waschieren – wakieren – schackieren – kaschieren
18. Tuhl – Lar – Lest – Dall – Lid
19. Dissonanz – Diskrisanz – Distranz – Dinotanz – Siodenz
20. Ferindo – Inferno – Orfina – Firanetto – Imfindio
21. Rilkiase – Kilister – Riliker – Klistier – Linkure
22. kurinesisch – kulinarisch – kumensisches – kulissarisch – kannastrisch
23. Rosto – Torso – Soro – Torgos – Tosor
24. Kleiber – Beikel – Keibel – Reikler – Biekerl
25. Ralke – Korre – Ruckse – Recke – Ulte
26. Lamone – Talane – Matrone – Tarone – Malonte
27. Tuma – Umat – Maut – Taum – Muta
28. Sorekin – Sarowin – Rosakin – Narosin – Kerosin
29. beralen – gerältet – anälteren – untären – verbrämen
30. Kapaun – Paukan – Naupack – Aupeck – Ankepran
31. Sickaber – Bassiker – Kassiber – Sassiker – Askiber
32. Pucker – Keuper – Eucker – Reuspeck – Urkane
33. Spirine – Saprin – Parsin – Purin – Asprint
34. Kulon – Solgun – Koskan – Soran – Klonus
35. Adept – Padet – Edapt – Epatt – Taped
36. Gindelat – Tingerat – Indigenat – Nitgesaar – Ringelaar
37. Berkizia – Brekie – Birakize – Brikazie – Bakiria

MWT-B: Normen von 1952 Erwachsenen der BRD (repräsentative Zufallsstichprobe)

Rohwert	kumulierter Prozentrang	Standardwert	IQ
0	0.8	74	61
1	0.9	76	64
2	0.9	77	65
3	1.1	77	66
4	1.5	78	67
5	3.4	80	70
6	4.5	82	73
7	4.9	83	74
8	5.3	84	76
9	6.1	84	76
10	6.8	85	77
11	7.7	85	78
12	8.5	86	79
13	9.7	87	80
14	10.9	87	81
15	13.1	88	82
16	15.0	89	83
17	17.2	90	85
18	19.3	91	86
19	22.1	92	88
20	24.7	93	89
21	27.6	94	91
22	30.8	95	92
23	34.2	95	93
24	37.4	96	94
25	41.0	97	95
26	46.1	98	97
27	51.9	100	100
28	58.2	101	101
29	66.1	103	104
30	76.2	105	107
31	85.1	108	112
32	92.2	112	118
33	96.5	116	124
34	98.8	120	130
35	99.7	124	136
36	99.9	129	143
37	100.0	130	145

Name: _____ Geburtsdatum: _____

Untersuchungsdatum: _____ Uhrzeit: _____ Beruf: _____

Bemerkungen: _____

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile jeweils die Feststellung an, die für Sie zutrifft.

Ich mache mir jetzt							
viele Sorgen	☐	ziemlich viele Sorgen	☐	wenig Sorgen	☐	keine Sorgen	☐
Ich bin jetzt							
aufgeregt	☐	etwas aufgeregt	☐	ziemlich aufgeregt	☐	sehr aufgeregt	☐
Wenn ich an die Zukunft denke, bin ich jetzt							
zuversichtlich	☐	ziemlich zuversichtlich	☐	wenig zuversichtlich	☐	ohne Zuversicht	☐
Ich bin jetzt							
wütend	☐	ziemlich wütend	☐	etwas wütend	☐	nicht wütend	☐
Ich bin jetzt							
unruhig	☐	ziemlich unruhig	☐	ziemlich ruhig	☐	ganz ruhig	☐
Ich habe jetzt							
gute Laune	☐	gute Laune	☐	ziemlich schlechte Laune	☐	sehr schlechte Laune	☐
Ich bin jetzt							
ängstlich	☐	ziemlich ängstlich	☐	etwas ängstlich	☐	nicht ängstlich	☐
Ich fühle mich							
angespannt	☐	etwas angespannt	☐	ziemlich gelöst	☐	sehr gelöst	☐
Ich fühle mich							
nicht gereizt	☐	etwas gereizt	☐	ziemlich gereizt	☐	sehr gereizt	☐
Ich bin jetzt							
verärgert	☐	ziemlich verärgert	☐	etwas verärgert	☐	nicht verärgert	☐
Ich bin jetzt							
furchtsam	☐	etwas furchtsam	☐	ziemlich furchtsam	☐	sehr furchtsam	☐
Ich bin jetzt							
kribbelig	☐	ziemlich kribbelig	☐	etwas kribbelig	☐	nicht kribbelig	☐
Ich bin jetzt							
zornig	☐	etwas zornig	☐	ziemlich zornig	☐	sehr zornig	☐
Ich bin jetzt							
bedrückt	☐	ziemlich bedrückt	☐	etwas bedrückt	☐	nicht bedrückt	☐
Ich bin jetzt							
nervös	☐	etwas nervös	☐	ziemlich nervös	☐	sehr nervös	☐

Name: _____ Geburtsdatum: _____

Untersuchungsdatum: _____ Uhrzeit: _____ Beruf: _____

Schätzen Sie bitte Ihr Befinden ein. Setzen Sie hinter jeder der folgenden Feststellungen ein Kreuz in die Spalte, die Ihr Befinden am besten kennzeichnet.

Ein Kreuz in der Spalte „stimmt genau“ bedeutet k l a r e Zustimmung zur links stehenden Feststellung. Nicht so klare Zustimmungen trägt man unter „fast richtig“ oder „nur halb richtig“ ein. Bei leichter Ablehnung der Feststellung wird „stimmt kaum“ angekreuzt und bei k l a r e r Ablehnung „ganz falsch“.

	stimmt genau	fast richtig	nur halb richtig	stimmt kaum	ganz falsch
Ich möchte lustig sein					
Ich glaube, ich kann nichts leisten					
Ich möchte weinen					
Ich möchte etwas unternehmen					
Ich bin traurig					
Ich möchte mir etwas antun					
Ich fühle mich nicht wohl					
Ich mag mich selbst nicht mehr					
Ich kann mich nicht entscheiden					

	Gesamt	Faktor I	Faktor II
Punkte			

	stimmt genau	fast richtig	nur halb richtig	stimmt kaum	ganz falsch
Ich habe Herzklopfen oder Herzjagen					
Ich schwitze, auch wenn ich nichts tue					
Ein Druck lastet auf mir					
Ich bin wie zugeschnürt					
Ich fühle mich eingeengt					
Ich fühle mich zerschlagen					

Punkte

Bf-S

Bf _____

Inst _____ Stat _____ Datum _____ Wt _____

I-Nr _____ ICD-Nr _____ Uhrzeit _____ / _____ Tz _____

V - IQ _____

Ab hier vom Patienten auszufüllen:

Name _____ Mädchenname _____

Vorname _____ Geburtsdatum _____ Alter _____ Jahre

Beruf _____ Geschlecht m/w _____

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftspaaren. Bitte, entscheiden Sie – ohne lange zu überlegen – welche der beiden Eigenschaften Ihrem augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht. Machen Sie in das Kästchen hinter der eher zutreffenden Eigenschaft ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können, machen Sie ein Kreuz in die Spalte „weder – noch“. Lassen Sie keine Zeile aus.

Ich fühle mich jetzt:

		eher		eher	weder-noch
1.	frisch		matt		
2.	teilnahmslos		teilnahmsvoll		
3.	froh		schwermütig		
4.	erfolgreich		erfolglos		
5.	gereizt		friedlich		
6.	entschlußlos		entschlußfreudig		
7.	lustig		weinerlich		
8.	gutgelaunt		verstimmt		
9.	appetitlos		appetitfreudig		
10.	gesellig		zurückgezogen		
11.	minderwertig		vollwertig		
12.	entspannt		gespannt		
13.	glücklich		unglücklich		
14.	scheu		zugänglich		
15.	sündig		rein		
16.	sicher		bedroht		
17.	verlassen		umsorgt		
18.	ausgewogen		innerlich getrieben		
19.	selbstsicher		unsicher		
20.	elend		wohl		
21.	beweglich		starr		
22.	müde		ausgeruht		
23.	zögernd		bestimmt		
24.	ruhig		unruhig		
25.	schwunglos		schwungvoll		
26.	nutzlos		unentbehrlich		
27.	schwerfällig		lebhaft		
28.	überlegen		unterlegen		

SCHLAF-FRAGEBOGEN

Name: _____ Geburtsdatum: _____

Untersuchungsdatum: _____ Uhrzeit: _____ Beruf: _____

Bemerkungen: _____

SCHLAFVERLAUF

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile jeweils die Feststellung an, die für Sie zutrifft.

Bitte lassen Sie keine Zeile aus.

Einschlafen:

Sind Sie schnell und ruhig
eingeschlafen?

ja ☐

nein ☐

Nach wieviel Minuten bzw. Stunden
sind Sie eingeschlafen?

min bzw.
Stunden

Durchschlafen:

Haben Sie durchgeschlafen?

ja ☐

nein ☐

Wie oft sind Sie aufgewacht?

mal

Wachliegen:

Haben Sie lange wachgelegen?

ja ☐

nein ☐

Wie lange haben Sie wachgelegen?

min bzw.
Stunden

Wiedereinschlafen:

Sind Sie leicht wieder eingeschlafen
eingeschlafen?

ja ☐

nein ☐

Nach wieviel Minuten
bzw. Stunden?

min bzw.
Stunden

Schlafdauer und Schlaptiefe:

Wie lange haben Sie etwa
geschlafen?

Stunden

Haben Sie lange genug
geschlafen?

ja ☐

nein ☐

Haben Sie tief
geschlafen?

ja ☐

nein ☐

SCHLAFQUALITÄT

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile jeweils die Feststellung an, die für Sie zutrifft.
Bitte lassen Sie keine Zeile aus.

Ich fühle mich jetzt:

☐	_____	☐	_____	☐	_____	☐
ganz ausgeschlafen		ziemlich ausgeschlafen		ziemlich unausgeschlafen		nicht ausgeschlafen

Ich fühle mich jetzt:

☐	_____	☐	_____	☐	_____	☐
sehr erschöpft		ziemlich erschöpft		ziemlich erholt		ganz erholt

Ich fühle mich jetzt:

☐	_____	☐	_____	☐	_____	☐
ganz ausgeruht		ziemlich ausgeruht		ziemlich unausgeruht		nicht ausgeruht

Ich fühle mich jetzt:

☐	_____	☐	_____	☐	_____	☐
ganz munter		ziemlich munter		ziemlich zerschlagen		sehr zerschlagen

Ich fühle mich jetzt:

☐	_____	☐	_____	☐	_____	☐
sehr träge		ziemlich träge		ziemlich aktiv		sehr aktiv

Ich fühle mich jetzt:

☐	_____	☐	_____	☐	_____	☐
sehr frisch		ziemlich frisch		ziemlich matt		sehr matt

Prüfklinik: _____

Prüfer: _____

Beginn der Prüfung

☐☐ ☐☐ ☐☐

Patient: Name (Init.) ☐☐ Alter ☐☐ Jahre Geschl. m ☐

Gewicht _____ kg Größe ☐☐☐ cm w ☐

Diagnose, vorgesehener Eingriff: _____

Organ. Begleitkrankheiten:

nein ☐ ja ☐ welche? _____

Vorbehandlung mit Psychopharmaka:

Ist der Patient schon früher mit Psychopharmaka behandelt worden?

nein ☐ ja ☐ womit? _____ wie lange? _____

Symptomatik:

O-beschwerdefrei 1=leicht/gering 2=mäßig/mittel 3=schwer/stark	vor Einnahme	nach 1 Std. (abends)	nach 1o Std. (morgens)		vor Einnahme	nach 1 Std. (abends)	nach 1o Std. (morgens)
<u>Allgemeinsymptome</u>				<u>Herz/Kreislauf</u>			
Angstgefühle	☐	☐	☐	Tachycardie	☐	☐	☐
Unruhe	☐	☐	☐	Stenocardie	☐	☐	☐
Erregung	☐	☐	☐	Schwitzen	☐	☐	☐
Aggressivität	☐	☐	☐	Puls	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
Übelkeit	☐	☐	☐	RR	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
Druck-Völlegefühl	☐	☐	☐				

Nebenwirkungen:

nein ☐ ja ☐ welche? _____

anschließender Anästhesieverlauf:

welche Komplikationen?

Einleitung: komplikationslos? ja ☐ nein ☐

Gesamtverlauf: komplikationslos? ja ☐ nein ☐

Bemerkungen: _____

Datum:

Unterschrift:

☐☐ ☐☐ ☐☐

A. Erhebung der psychometrischen Befunde

I. Beschreibung der Untersuchung

Insgesamt nahmen 120 Patienten an der Studie teil. Je 40 von ihnen bekamen Tranxilium^(R) 20, Diazepam oder ein Leerpräparat verabreicht. Die Durchführung der Untersuchung lief unter Doppelblindbedingungen. Die Studie erstreckt sich über drei Untersuchungszeitpunkte, wobei die erste Testung am Vorabend des Operationstages vor der Einnahme, die zweite eine Stunde nach Einnahme der Präparate und die dritte am Morgen des Operationstages abgenommen wurde.

An Untersuchungszeitpunkt 1 wurden die biographischen Daten (Alter, Geschlecht, Gewicht, Intelligenz) erhoben. Die Selbsteinstufungsskalen "Angst-Erregungs-Aggressions-Skala" (AEAS), die Befindlichkeitsskala sowie die Erlanger Depressions-Skala (EDS) wurden an allen drei Untersuchungszeitpunkten abgenommen. Der Fragebogen zum Schlafverhalten, der eine Abschätzung des Schlafverlaufs sowie der Schlafqualität ermöglicht, wurde am dritten Untersuchungszeitpunkt vorgelegt.

Durch Ausfälle ging nicht der komplette Satz von 40 Personen pro Gruppe in alle Berechnungen ein. Die entsprechenden Gruppengrößen sind den Tabellen zu entnehmen.

II. Methodik

Die Übereinstimmung zwischen den Gruppen wurde bei den biographischen Daten mit Hilfe je einer einfaktoriellen Varianzanalyse überprüft.

Bei den Selbsteinschätzungsskalen AEAS, Befindlichkeitsskala und EDS wurden für jede Gruppe und jeden Untersuchungszeitpunkt Mediane errechnet. Sie sind in Tabellen aufgeführt und die Verläufe graphisch dargestellt.

Für die Überprüfung von Unterschieden zwischen den Gruppen wurden bei diesen Skalen für jeden Untersuchungszeitpunkt multiple Vergleiche nach DUNN berechnet (Querschnittsanalyse). Dabei wird über die Gesamtstichprobe eine Rangreihe gebildet, wobei niedrigere Werte niedrigere Rangplätze bekommen. Pro Gruppe werden die Rangplätze summiert und durch die entsprechende Anzahl an Personen dividiert. Somit erhält man die normierten Rangsummen pro Gruppe.

Zur Beschreibung des Verlaufs wurden für jede dieser Variablen und jede Gruppe Längsschnittvergleiche nach WILCOXON-WILCOX gerechnet (Längsschnittanalyse). Es werden pro Person die Meßwerte an den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in eine Rangreihe transformiert, wobei der niedrigste Wert den Rangplatz 1 bekommt, die anderen Werte entsprechend höhere Rangplätze. Pro Untersuchungszeitpunkt werden nun die Ränge über alle Personen aufsummiert und die Differenzen zwischen je zwei Rangsummen angegeben. Nachdem keine explizit formulierte Hypothese über den erwartenden Verlauf der Variablen über die Untersuchungszeitpunkte vorliegt, sind die Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten nur deskriptiv zu betrachten. Signifikante Rangsummendifferenzen sind in diesem Fall für einen Wirkungsnachweis des Medikamentes nicht tauglich.

Für die qualitativen Items zur Einschätzung des Schlafs, die mit "ja" oder "nein" zu beantworten waren, sowie die vierstufigen Items zur Einschätzung der Schlafqualität, wurden pro Gruppe Häufigkeitsauszählungen berechnet und in Kreuztabellenform gegenübergestellt. Für eine Analyse auf Ordinalskalenniveau sind die vierstufigen Items nicht ausreichend differenziert. Abweichungen der gefundenen Verteilungen von den erwarteten wurde mit Hilfe der Prüfgröße χ^2 auf ihre Überzufälligkeit geprüft.

Bei den quantitativen Angaben zur Einschätzung des Schlafverlaufs dienten bei der Überprüfung von Unterschieden zwischen den Gruppen je eine einfaktorielle Varianzanalyse.

Darüberhinaus wurde mit Hilfe multipler Posteriori-Vergleiche (DUNCAN-Prozedur) geprüft, zwischen welchen Gruppen sich Unterschiede nachweisen lassen.

Aus den sechs Items zur Beurteilung der Schlafqualität wurde ein Summenscore gebildet. Je höher dieser Wert ist, desto schlechter hat die Person geschlafen. Zur Überprüfung von Unterschieden zwischen den Gruppen wurden multiple Vergleiche nach DUNN gerechnet.

III. Ergebnisse der Untersuchung

a) Randomisierung

1. Alter

Während die Mittelwerte der Tranxilium- und Placebo-Gruppe sehr nahe beieinander liegen, sind die Patienten der Diazepam-Stichprobe um ca. 5 bis 6 Jahre im Durchschnitt jünger als die der beiden anderen Gruppen.

2. Geschlecht

In der Tranxilium- und Diazepam-Gruppe sind nahezu gleichviel Männer wie Frauen. In der Placebo-Gruppe besitzen die Frauen jedoch ein deutliches Übergewicht.

3. Intelligenzverteilung

Der durchschnittliche IQ aller drei Gruppen liegt bei 100 IQ-Punkten.

4. Gewicht

Das Gewicht der drei Gruppen bewegt sich um ca. 70 kg, wobei vor allem in der Diazepam- und Placebo-Gruppe deutliche Abweichungen vom Durchschnittsgewicht feststellbar sind.

Gruppe	Alter	Gewicht	Intelligenz	IQ
Tranxilium ^(R) 20	48.5 14.80	71.1 16.27	27.1 6.36	ca. 100
Diazepam	42.5 13.88	70.5 23.77	25.7 6.29	ca. 97
Placebo	47.7 15.95	68.4 21.84	28.1 6.26	ca. 101

Tab. 5.: Mittelwerte und Standardabweichungen bei Alter, Gewicht und Intelligenz

Gruppe	männlich	weiblich
Tranxilium ^(R) 20	20	20
Diazepam	17	23
Placebo	11	29

Tab. 6.: Geschlechtsverteilung

b) Prüfvariablen

1. Der Angstscore

Über alle drei Untersuchungszeitpunkte weisen die Patienten der Placebo-Gruppe die ungünstigsten, die Patienten der Tranxilium-Gruppe die günstigsten Werte auf. Die Diazepam-Gruppe liegt mit ihren Werten zwischen denen der beiden anderen Gruppen. Im Querschnitt betrachtet ist bei Untersuchungszeitpunkt 3 der Unterschied zwischen Placebo- und Tranxilium-Gruppe auf dem 1%-Signifikanzniveau statistisch bedeutsam. Alle übrigen Differenzen zwischen je zwei Gruppen zu allen Untersuchungszeitpunkten sind nicht bedeutsam.

Gruppe	Untersuchungszeitpunkt		
	1	2	3
Tranxilium ^(R) 20	3.9	2.7	2.9
Diazepam	4.3	4.0	4.3
Placebo	4.9	4.3	5.1

Tab. 7.: Medianverläufe der Angst-Erregungs-Aggressions-Skala (AEAS): Faktor Angst

2. Der Erregungsscore

Hier zeigt sich in den Ergebnissen ein ähnliches Bild wie bei dem Angstscore. Die Patienten der Placebo-Gruppe haben die ungünstigsten, die der Tranxilium-Gruppe die günstigsten Werte. Die Unterschiede im Ausgangsniveau sind zwischen den Gruppen nicht ganz so deutlich. Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt zeichnet sich ein Trend zu einem bedeutsamen Unterschied zwischen Placebo- und Tranxilium-Gruppe ab. Beim dritten Untersuchungszeitpunkt ist der Unterschied zwischen Placebo- und Tranxilium-Gruppe auf dem 1%-Signifikanzniveau statistisch bedeutsam.

Gruppe	Untersuchungszeitpunkt		
	1	2	3
Tranxilium ^(R) 20	4.9	3.0	3.9
Diazepam	5.3	3.8	4.9
Placebo	6.0	4.4	5.9

Tab. 8.: Medianverläufe der Angst-Erregungs-Aggressions-Skala (AEAS): Faktor Erregung

3. Der Aggressionsscore

Die günstigsten Werte liegen wiederum über alle Untersuchungszeitpunkte bei den Patienten der Tranxilium-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen fallen von allen drei bisher besprochenen Scores am geringsten aus. Sie liegen alle im Zufallsbereich.

Gruppe	Untersuchungszeitpunkt		
	1	2	3
Tranxilium ^(R) 20	1.2	1.2	1.2
Diazepam	1.3	1.4	1.2
Placebo	1.2	1.3	1.4

Tab. 9.: Medianverläufe der Angst-Erregungs-Aggressions-Skala (AEAS): Faktor Aggression

4. Der Angst-Erregungs-Aggressions-Gesamtwert

Entsprechend den Ergebnissen bei den Einzelscores besitzen die Patienten der Tranxilium-Gruppe im Gesamtwert über alle Untersuchungszeitpunkte die weitaus günstigeren Werte. Die Differenzen zwischen Placebo- und Diazepam-Gruppe sind zu keinem Untersuchungszeitpunkt bedeutsam. Bei Untersuchungszeitpunkt 3 weisen die Patienten der Tranxilium-Gruppe statistisch bedeutsam bessere Werte ($\alpha = 5\%$) als die Placebo-Gruppe auf. Der Unterschied zur Diazepam-Gruppe ist zwar auffällig, erweist sich jedoch als nicht signifikant.

Bei der Betrachtung des Verlaufs ist bei allen Gruppen zunächst eine Abnahme der Werte, von Untersuchungszeitpunkt 2 nach Untersuchungszeitpunkt 3 ein Ansteigen der Werte zu verzeichnen. Dabei überschreitet die Placebo-Gruppe ihr Ausgangsniveau.

Gruppe	Untersuchungszeitpunkt		
	1	2	3
Tranxilium ^(R) 20	9.3	6.5	8.3
Diazepam	12.5	9.9	10.3
Placebo	12.2	9.8	12.8

Tab. 10.: Medianverläufe der Erlanger Angst-Erregungs-Aggressions-Skala (AEAS): Gesamtwert

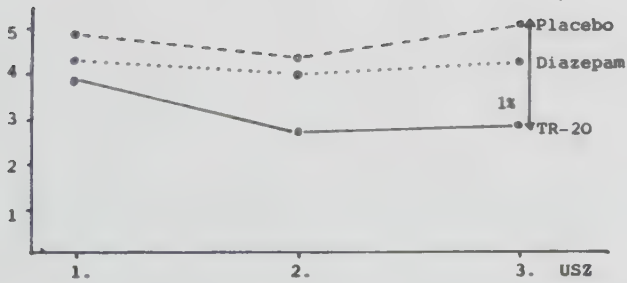


Abb. 36.: AEAS, Medianverläufe für Angst

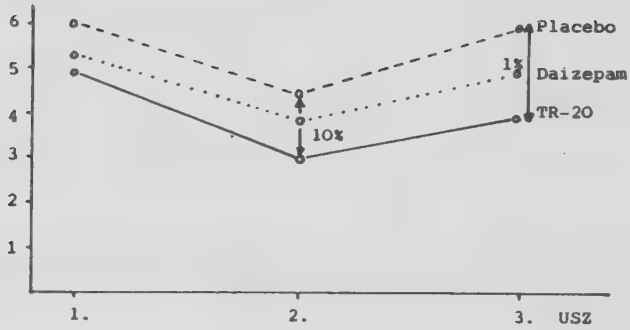


Abb. 37.: AEAS, Medianverläufe für Erregung

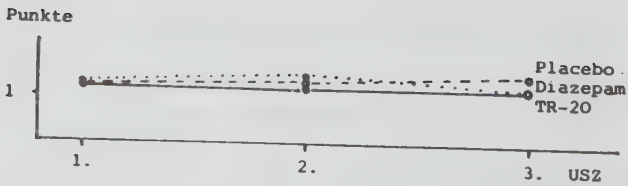


Abb. 38.: AEAS, Medianverläufe für Aggression

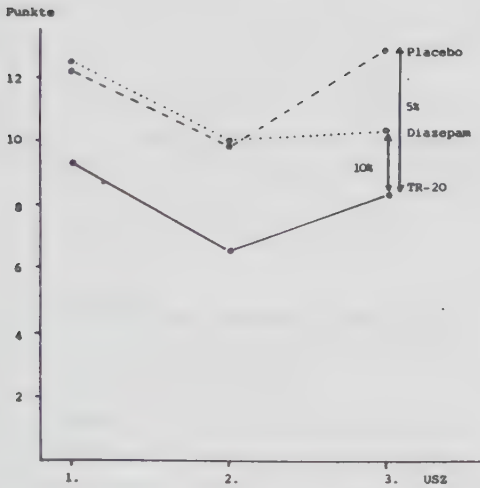


Abb. 39.: AEAS, Medianverläufe für den Gesamtwert

5. EDS: Faktor I

Bei Untersuchungszeitpunkt 1 hat die Gruppe, die Tranxylum^(R) 20 erhielt, den günstigsten Ausgangswert. Die Unterschiede liegen jedoch alle im Zufallsbereich. Bei Untersu-

chungszeitpunkt 2 sowie 3 weist die Diazepam-Gruppe die ungünstigsten Werte auf. Die Differenz zwischen Tranxilium- und Diazepam-Gruppe ist zu beiden Untersuchungszeitpunkten signifikant ($\alpha = 5\%$). Die Unterschiede zur Placebo-Gruppe sind in keinem Fall bedeutsam.

Gruppe	Untersuchungszeitpunkt		
	1	2	3
Tranxilium ^(R) ₂₀	2.8	1.3	1.8
Diazepam	4.3	4.4	4.3
Placebo	5.0	2.3	3.8

Tab. 11.: Medianverläufe der Erlanger Depressions-Skala (EDS): Faktor I

6. EDS: Faktor II

Die Ergebnisse stimmen mit denen bei Faktor I überein. Es sind im Ausgangswert keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen auffindbar. Bei Untersuchungszeitpunkt 2 und Untersuchungszeitpunkt 3 sind wiederum die Differenzen zwischen Tranxilium- und Diazepam-Gruppe statistisch bedeutsam ($\alpha = 5\%$), wobei die Patienten der Tranxilium-Gruppe die günstigeren Werte aufweisen.

Gruppe	Untersuchungszeitpunkt		
	1	2	3
Tranxilium ^(R) 20	3.6	3.3	3.1
Diazepam	4.0	4.1	3.9
Placebo	3.4	3.9	3.7

Tab. 12.: Medianverläufe der Erlanger Depressions-Skala (EDS):
Faktor II

7. EDS: Gesamtwert

Der Gesamtwert spiegelt die bereits geschilderten Teilscores wieder. Die Diazepam-Stichprobe weist über alle drei Untersuchungszeitpunkte die ungünstigsten, die Tranxilium-Gruppe die günstigsten Werte auf; zwischen beiden Gruppen liegt die Placebo-Gruppe. Während sich im Ausgangsniveau keine statistisch bedeutsamen Differenzen zwischen den Gruppen zeigen, ist der Unterschied zwischen Diazepam- und Tranxilium-Gruppe bei Untersuchungszeitpunkt 2 und Untersuchungszeitpunkt 3 auf dem 1%-Signifikanzniveau gesichert. Die Unterschiede zwischen den Patienten der Tranxilium- und Placebo-Gruppe sind zwar deutlich, doch statistisch nicht bedeutsam.

Die Tranxilium-Gruppe zeigt im Verlauf abnehmende Werte, die Diazepam-Gruppe bleibt über alle drei Untersuchungszeitpunkte mit ihren Werten auf etwa dem gleichen Niveau, bei der Placebo-Gruppe kann man ein leichtes Absinken der Werte beim zweiten Untersuchungszeitpunkt beobachten. Bei Untersuchungszeitpunkt 3 stimmen die Werte der Placebo-Gruppe in etwa mit ihrem Ausgangsniveau überein.

Gruppe	Untersuchungszeitpunkt		
	1	2	3
Tranxilium ^(R) 20	5.7	4.6	4.2
Diazepam	7.8	8.1	8.1
Placebo	8.0	6.1	7.5

Tab. 13.: Medianverläufe der EDS: Gesamtwert

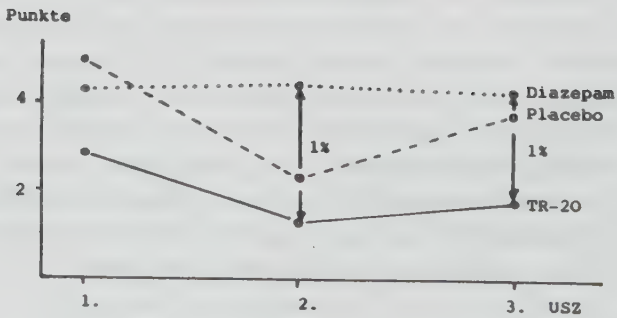


Abb. 40.: Medianverläufe der EDS: Faktor I

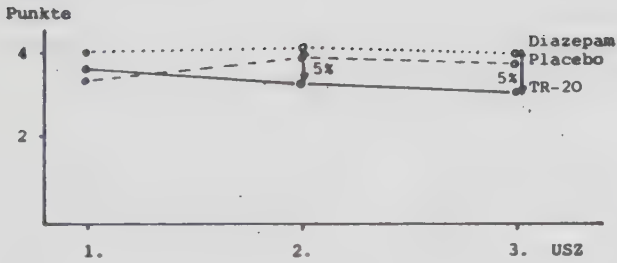


Abb. 41.: Medianverläufe der EDS: Faktor II

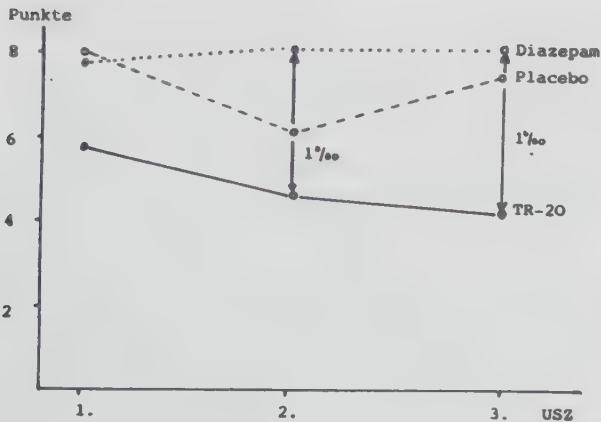


Abb. 42.: Medianverlauf der EDS: Gesamtwert

8. Befindlichkeitsskala

Auch hier gilt unter den Gruppen die gleiche Reihenfolge wie bei der EDS. Die Diazepam-Gruppe weist bei allen Untersuchungszeitpunkten das ungünstigste Ergebnis auf, die Tranxilium-Gruppe das günstigste. Bei Untersuchungszeitpunkt 1 zeigen sich keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Differenzen zwischen Diazepam- und Tranxilium-Gruppe bei Untersuchungszeitpunkt 2 und 3 sind statistisch bedeutsam ($\alpha = 5\%$). Die Unterschiede zwischen Tranxilium- und Placebo-Gruppe sind zwar deutlich, jedoch nicht bedeutsam.

Gruppe	Untersuchungszeitpunkt		
	1	2	3
Tranxilium ^(R) 20	2.0	0.9	1.7
Diazepam	5.3	5.3	5.8
Placebo	5.3	3.3	4.5

Tab. 14.: Medianverläufe der Befindlichkeits-Skala

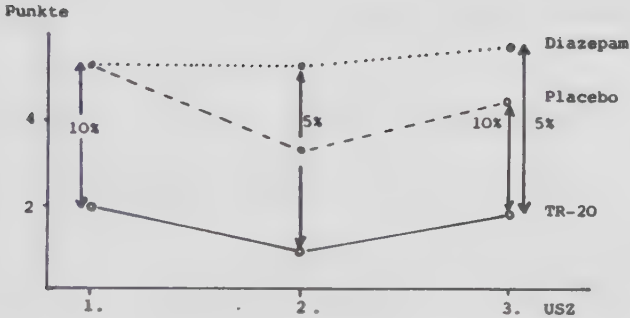


Abb. 43.: Medianverläufe der Befindlichkeits-Skala

9. Schlafverlauf

Bei den Items zur Abschätzung des Schlafverlaufs, die mit "ja" oder "nein" zu beantworten sind, zeigen sich bis auf eine Ausnahme (Item "Haben Sie tief geschlafen?") über alle drei Gruppen signifikante Abweichungen der Häufigkeitsverteilungen von den erwarteten. In allen Fällen schneidet die Tranxilium-Gruppe am günstigsten ab. Wird die Placebo-Gruppe dabei ausgeklammert und nur die Tranxilium- mit der Diazepam-Gruppe verglichen, so ergibt sich nur bei Item "Haben Sie durchgeschlafen?" eine bedeutsame Abweichung ($\alpha = 1\%$) von der erwarteten Verteilung zugunsten der Tranxilium-Gruppe.

Bei den quantitativen Angaben zur Einschätzung des Schlafverlaufs haben bei allen Fragen die Patienten der Tranxilium-Gruppe die günstigsten, die der Placebo-Gruppe die ungünstigsten Werte angegeben. Statistisch bedeutsame Unterschiede ergeben sich darin, daß die Patienten der Tranxilium-Gruppe eher eingeschlafen und weniger wachgelegen sind, sowie länger geschlafen haben als die Patienten der Placebo-Gruppe. Das gleiche Ergebnis zeigt sich zwischen Diazepam- und Placebo-Gruppe.

	Tranxilium		Diazepam		Placebo	
Nach wieviel Minuten sind Sie eingeschlafen?	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
	43.6	36.81	57.2	50.23	125.9	128.50
Wie oft sind Sie aufgewacht ?	1.5	0.30	2.4	0.67	2.6	0.50
Wieviele Minuten haben Sie wachgelegen ?	30.3	7.58	61.6	14.53	139.7	26.89
Nach wieviel Minuten sind Sie wieder eingeschlafen ?	22.6	5.84	20.6	4.85	65.1	14.20
Wie lange haben Sie etwa geschlafen ? (Stunden ?)	7.7	1.63	7.4	1.48	5.9	2.62

Tab. 15.: Schlafverlauf: Mittelwerte und Standardabweichungen

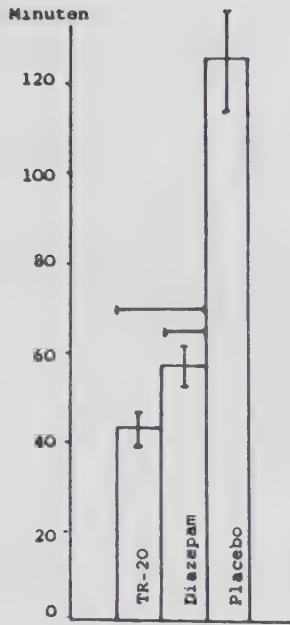


Abb. 44.: Nach wieviel Minuten sind Sie eingeschlafen ?

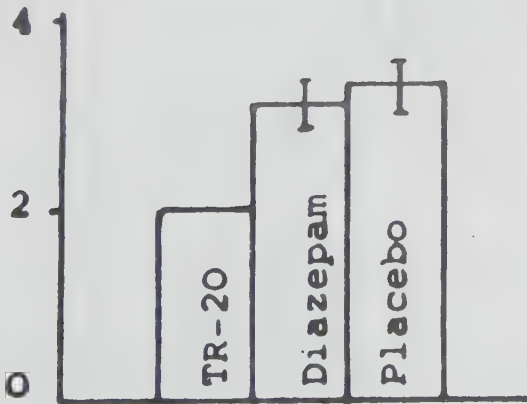


Abb. 45.: Wie oft sind Sie aufgewacht ?

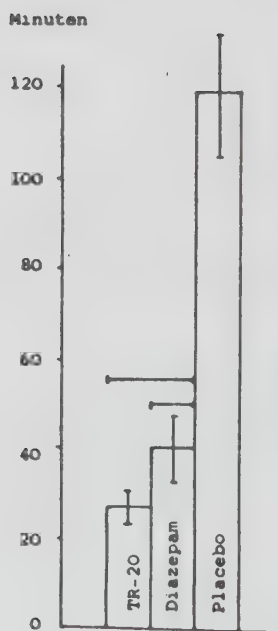


Abb. 46.: Wie lange haben Sie wachgelegen ?

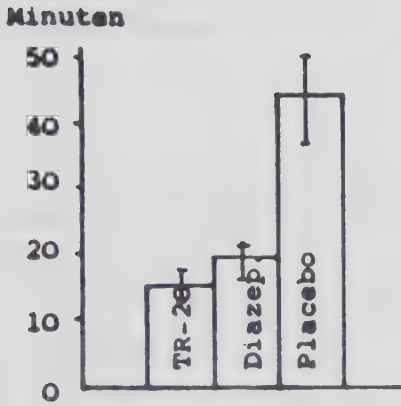


Abb. 47.: Nach wieviel Minuten sind Sie wieder aufgewacht ?

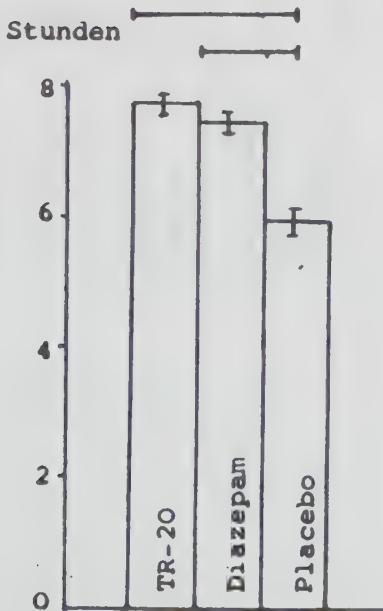


Abb. 48.: Wie lange haben Sie etwa geschlafen ?

Bei den Abb. 44 bis 48 sind Mittelwerte und Standardmeßfehler dargestellt. Die Querstriche zeigen signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen an (Irrtumswahrscheinlichkeit max. 5%).

10. Schlafqualität

Die Einzelstatements zur Beurteilung der Schlafqualität zeigen bis auf eine Ausnahme keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den drei Gruppen in ihren Häufigkeitsverteilungen. Lediglich die Tatsache, daß sich die Patienten der Tranxilium-Gruppe ausgeruhter fühlten als die der beiden anderen Gruppen, führt zu einem statistisch nachweisbaren Unterschied ($\alpha = 1\%$). Bei allen Items schneidet die Tranxilium-Gruppe am besten von allen drei Gruppen ab.

Der Summenscore der Schlafqualität liefert bei den multip-len Vergleichen einen knapp nicht signifikanten Unterschied zwischen der Tranxilium- und der Placebo-Gruppe.

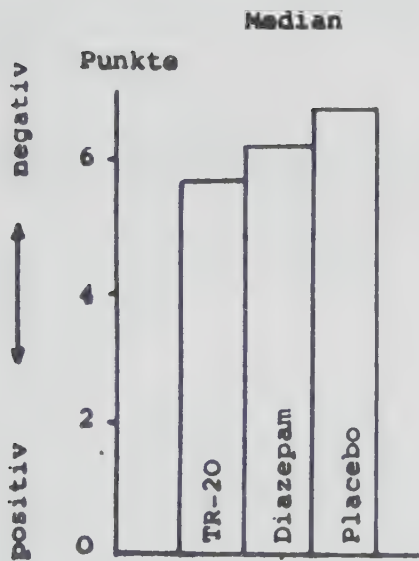


Abb. 49.: Schlafqualität

IV. Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei den Selbsteinschätzungsskalen AEAS, EDS und Befindlichkeitsskala weisen die Patienten der Tranxilium-Gruppe zu allen Untersuchungszeitpunkten die günstigsten Werte auf. Die statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen der Tranxilium- und der Placebo-Gruppe bei Untersuchungszeitpunkt 3 verlieren aufgrund der unterschiedlichen Ausgangswerte zwischen beiden Gruppen etwas an Bedeutung.

Beim Schlafverhalten, insbesondere bei der Betrachtung des Schlafverlaufs, schneiden die Patienten der Tranxilium-Gruppe bedeutsam besser ab als die der Placebo-Gruppe. Das gleiche Ergebnis zeigt sich zwischen Diazepam- und Placebo-Gruppe. Bedeutsame Unterschiede im Schlafverhalten lassen sich zwischen Tranxilium- und Diazepam-Gruppe nicht nachweisen.

8. Somatische Befunde

Im folgenden wird die statistische Auswertung und Aufbereitung der Ergebnisse der Fragen des klinischen Prüfbogens dargestellt.

I. Methodik

In die vorliegende Auswertung gingen folgende Variablen ein:

- Organische Begleitkrankheiten
- Vorbehandlung mit Psychopharmaka
- Nebenwirkungen
- Anschließender Anästhesieverlauf

Zu jeweils drei Untersuchungszeitpunkten lagen vor:

- Allgemeinsymptome (Angstgefühle, Unruhe, Erregung, Aggressivität, Übelkeit, Druck-Völlegefühl)
- Herz/Kreislauferscheinungen (Tachycardie, Stenocardie, Schwitzen)
- Pulsfrequenz
- Blutdruck

Für die qualitativen Angaben, die mit "ja" bzw. "nein" zu beantworten waren, wurden die Häufigkeiten der Antwortkategorien pro Gruppe (Tranxilium 20, Diazepam, Placebo) bestimmt und in Kreuztabellenform gegenübergestellt. Abweichungen zwischen den Gruppen wurden mit Hilfe der Prüfgröße χ^2 auf ihre Überzufälligkeit geprüft.

Das gleiche gilt für die vierstufigen Items zur Beschreibung der Symptomatik, wobei pro Untersuchungszeitpunkt eine Tabelle angefertigt wurde. Zusätzlich wurde pro Untersuchungszeitpunkt und Gruppe der Median bestimmt, um die graphische Darstellung der Werte über die drei Zeitpunkte zu ermöglichen.

Die quantitativen Meßwerte "Pulsfrequenz" sowie "Blutdruck" erfuhren gemäß ihres höheren Skalenniveaus eine andere Art

der statistischen Analyse. Sie liegen in Form von Mittelwerten und Standardabweichungen pro Gruppe und Untersuchungszeitpunkt vor. Für jeden Zeitpunkt wurden die Gruppen mit Hilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse auf Unterschiedlichkeiten geprüft, wobei zusätzlich a posteriori-Vergleiche (DUNCAN-Prozedur) zum paarweisen Vergleich der Gruppen dienten. Die Mittelwertsverläufe sind in Tabellen wie auch in Form von graphischen Darstellungen beschrieben.

Auf eine Längsschnittanalyse zur Überprüfung von signifikanten Unterschieden zwischen den Zeitpunkten wurde verzichtet.

II. Ergebnisse

Bezüglich der Angaben, die nur einmal im Verlauf der Studie vorlagen, sind zwischen den Gruppen keine bedeutsamen Unterschiede aufzuweisen. Etwa 40% der Patienten insgesamt leiden unter organischen Begleitkrankheiten (siehe statistischer Anhang), etwa 17% sind früher schon einmal mit Psychopharmaka behandelt worden, Nebenwirkungen traten in 5% der Fälle auf. Die Anästhesie verlief bei etwa 88% der Patienten komplikationslos. Die genauen Angaben sind den entsprechenden Tabellen zu entnehmen.

Medikament	Tranxilium	Diazepam	Placebo
Limbatriel	005* 088		
Valium	008	091	108
Persumbran	013		
Tranxilium	035 061	018 056 069	055
Librium		101	021 022
Demetrin			058
Adumbran	093		
Lexotanil			094

2 Personen blieben ohne Angabe

Tab. 16.: Vorbehandlung mit Psychopharmaka * Patientennummer.

	Tranxilium	Diazepam	Placebo
Brechreiz	017*	003	
Kopfschmerz	030		
Trunkenheits- gefühl		063	
Niedergeschla- genheit	082		

Tab. 17.: Nebenwirkungen

	Tranxilium	Diazepam	Placebo
Leichter Blutdruckabfall	002* 035 066	012 064	006 007 010 015 026 083 102
Hypertonie-Krise		109	
Allergie		099	

2 Personen blieben ohne Angabe

Tab. 18.: Anästhesie mit Komplikationen bei der Einleitung

	Tranxilium	Diazepam	Placebo
Leichter Blutdruckabfall	035* 066 071	064 012	102
Hypertonie-Krise	118	109	
Herzinsuffizienz			038
Blutung intra-op.			047
schwieriger Verlauf			006

1 Person blieb ohne Angabe

Tab. 19.: Anästhesie mit Komplikationen im Gesamtverlauf

Den Ergebnissen zu den Allgemeinsymptomen ist zu entnehmen, daß weder zwischen den Gruppen bedeutsame Unterschiede vorliegen noch im zeitlichen Verlauf deutliche Veränderungen eintreten. Wie die Verteilungen der Antwortkategorien in den Häufigkeitstabellen und ebenso die entsprechenden Medianverläufe zeigen, sind bei nahezu allen Patienten die Allgemeinsymptome überhaupt nicht oder nur gering ausgeprägt.

Gruppe	Untersuchungszeitpunkt		
	1	2	3
Tranxilium 20 n	1.3 40	1.1 38	1.2 39
Diazepam n	1.3 40	1.1 39	1.3 38
Placebo n	1.7 40	1.3 40	1.7 39

Tab. 20.: Allgemeinsymptom "Angstgefühle". Medianverläufe und Anzahl der Personen (n).

Gruppe	Untersuchungszeitpunkt		
	1	2	3
Tranxilium 20 n	1.3 40	1.1 38	1.1 39
Diazepam n	1.3 40	1.1 38	1.2 38
Placebo n	1.7 40	1.3 40	1.3 39

Tab. 21.: Allgemeinsymptom "Unruhe". Medianverläufe.

Gruppe	Untersuchungszeitpunkt		
	1	2	3
Tranxilium 20 n	1.4 40	1.1 38	1.2 39
Diazepam n	1.2 40	1.1 38	1.2 38
Placebo n	1.5 40	1.3 40	1.4 39

Tab. 22.: Allgemeinsymptom "Erregung". Medianverläufe.

Gruppe	Untersuchungszeitpunkt		
	1	2	3
Tranxilium 20 n	1.1 40	1.0 38	1.0 39
Diazepam n	1.0 40	1.0 39	1.0 38
Placebo n	1.1 40	1.1 40	1.1 39

Tab. 23.: Allgemeinsymptom "Aggressivität". Medianverläufe

Gruppe	Untersuchungszeitpunkt		
	1	2	3
Tranxilium 20 n	1.0 39	1.0 38	1.0 39
Diazepam n	1.0 40	1.0 39	1.0 38
Placebo n	1.0 40	1.0 40	1.0 39

Tab. 24.: Allgemeinsymptom "Übelkeit". Medianverläufe.

Gruppe	Untersuchungszeitpunkt		
	1	2	3
Tranxilium 20 n	1.0 40	1.0 38	1.0 39
Diazepam n	1.0 40	1.0 39	1.0 38
Placebo n	1.0 40	1.0 40	1.0 39

Tab. 25.: Allgemeinsymptom "Druck- und Völlegefühl". Medianverläufe.

Ein sehr ähnliches Bild zeichnet sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Herz/Kreislaufsymptome ab. Wiederum ist die Mehrzahl der Patienten über alle Zeitpunkte beschwerdefrei. Unterschiede zwischen den Gruppen lassen sich nicht feststellen (siehe die entsprechenden Tabellen). An dieser Stelle sei zu bemerken, daß im Falle von leeren Zellen in den Häufigkeitstabellen die Unterschiedlichkeit, die im Ausmaß der Prüfungsgröße χ^2 zum Ausdruck kommt, überschätzt wird.

Bei den physiologischen Parametern "Pulsfrequenz", "Blutdruck" kann man die Ergebnisse wie folgt beschreiben (dabei sei auf die entsprechenden Tabellen sowie die nachfolgenden graphischen Mittelwertsverläufe verwiesen):

Bezüglich der Pulsfrequenz liegen zu keinem Untersuchungszeitpunkt bedeutende Unterschiede zwischen den drei Gruppen vor. Vor der Einnahme der Prüfsubstanzen zeigen die Patienten der Tranxilium 20-Gruppe einen geringfügig höheren Blutdruck, der sich im Fall der Diastole als statistisch bedeutsam

($\alpha = 5\%$) sowohl von der Diazepam- als auch von der Placebo-Gruppe abhebt. Die deskriptive Betrachtung der Mittelwertsverläufe läßt eine geringfügige Abnahme der Blutdruckwerte über die Zeit bei allen drei Gruppen gleichermaßen erkennen. Das gleiche trifft mit Ausnahme der Diazepam-Gruppe für den Verlauf der Pulswerte zu.

Gruppe	Untersuchungszeitpunkt		
	1	2	3
Tranxilium 20 n	1.0 40	1.0 38	1.0 39
Diazepam n	1.1 40	1.0 39	1.0 38
Placebo n	1.0 39	1.0 39	1.0 38

Tab. 26.: Herz-/Kreislauf-Verhalten: Tachykardie. Medianverläufe.

Gruppe	Untersuchungszeitpunkt		
	1	2	3
Tranxilium 20 n	1.0 40	1.0 38	1.0 39
Diazepam n	1.0 40	1.0 39	1.0 38
Placebo n	1.0 39	1.0 39	1.0 38

Tab. 27.: Herz-Kreislauf-Verhalten: Stenokardie. Medianverläufe.

Gruppe	Untersuchungszeitpunkt		
	1	2	3
Tranxilium 20 n	1.1 40	1.0 38	1.0 39
Diazepam n	1.1 40	1.0 39	1.0 38
Placebo n	1.1 39	1.1 39	1.0 39

Tab. 28.: Herz-Kreislauf-Verhalten: Schwitzen. Medianverläufe.

Gruppe		Untersuchungszeitpunkt		
		1	2	3
Tranxilium 20	$\bar{x}$	76.5	75.3	74.3
	s	11.45	10.30	9.55
	n	40	38	37
Diazepam	$\bar{x}$	76.2	73.9	76.8
	s	10.42	9.92	10.45
	n	40	38	38
Placebo	$\bar{x}$	80.3	76.0	75.0
	s	17.96	18.45	16.43
	n	40	40	39

Tab. 29.: Herz-Kreislauf-Verhalten: Pulsfrequenz. Mittelwertsverläufe ($\bar{x}$), Standardabweichung (s) und Anzahl der Personen (n).

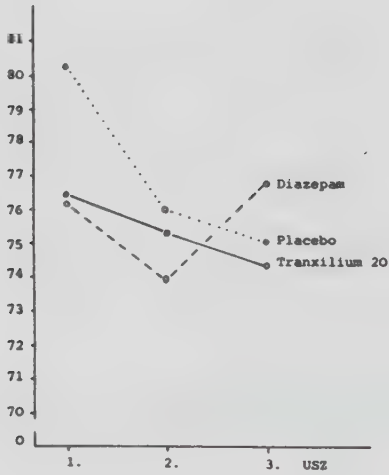


Abb. 50.: Mittelwertverläufe der Pulsfrequenz.

Gruppe		Untersuchungszeitpunkt		
		1	2	3
Tranxilium 20	$\bar{x}$	136.9	128.3	126.6
	s	27.19	18.24	23.88
	n	40	38	38
Diazepam	$\bar{x}$	130.8	124.5	123.8
	s	16.93	18.26	12.54
	n	40	38	38
Placebo	$\bar{x}$	130.5	126.4	123.7
	s	19.21	19.93	19.93
	n	40	39	39

Tab. 30.: Herz-Kreislauf-Verhalten: Systolischer Blutdruck.

Gruppe		Untersuchungszeitpunkt		
		1	2	3
Tranxilium 20	$\bar{x}$	87.9	81.7	79.1
	s	13.95	15.26	14.04
	n	40	38	38
Diazepam	$\bar{x}$	82.1	79.6	77.6
	s	11.71	9.96	10.05
	n	40	38	38
Placebo	$\bar{x}$	81.2	78.7	77.9
	s	10.97	10.51	9.42
	n	39	38	38

Tab. 31.: Herz-Kreislauf-Verhalten: Diastolischer Blutdruck.

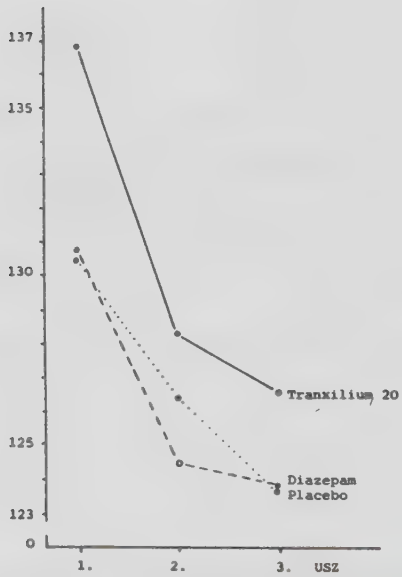


Abb. 51.: Mittelwertsverläufe des systolischen Blutdrucks.

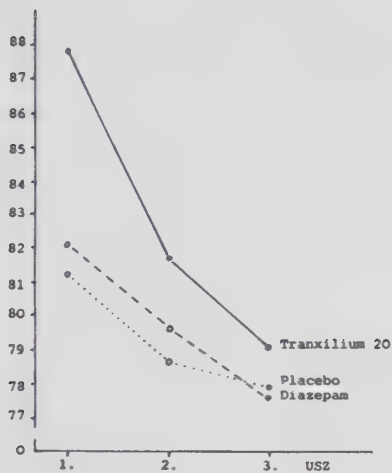


Abb. 52.: Mittelwertverläufe des diastolischen Blutdrucks.

III. Zusammenfassung

Die Ergebnisse des klinischen Prüfbogens lassen sich im Hinblick auf den Vergleich der drei Patienten-Gruppen "Tranxilium 20", "Diazepam" und "Placebo" so zusammenfassen, daß bei keiner der analysierten Variablen bedeutsame Unterschiede zwischen diesen Gruppen festzustellen sind. Die Variablen des klinischen Prüfbogens sind, das haben die Interkorrelationen mit den psychometrischen Verfahren an den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten ergeben, in diesem Falle für einen Wirksamkeitsnachweis weniger geeignet.

C. Zusammenfassung der Auswertungen des psychischen und des somatischen Teils der Prämedikations-Untersuchung

Nachdem aus technischen Gründen die Auswertung in zwei Teilabschnitte zerfiel, soll im folgenden versucht werden, beide Teile - Psychometrie und klinische Prüfung - zusammenzufassen. Im ersten Abschnitt der Auswertung gelang es nur eingeschränkt (Unterschiede im Ausgangsniveau), der Substanz Tranxilium^(R) 20 eine anxiolytische Wirkung zuzuschreiben. Die Vermutung einer nur sedierenden Funktion beider Wirkstoffe konnte nicht eindeutig zurückgewiesen werden. Unterschiede zur Placebo-Gruppe in den Angstwerten traten bereits im Ausgangsniveau auf. Deshalb wurde versucht, die Zusammenhänge der Angst, dem Schlafverhalten und den somatischen Parametern korrelations-statistisch zu analysieren. Zu diesem Zweck wurden folgende Variable ausgewählt:

- Angst-Erregungs-Aggressions-Skala (AEAS): Faktor Angst
- AEAS: Faktor Erregung
- AEAS: Gesamtwert
- Befindlichkeit (Summe aus EDS-Gesamtwert und Befindlichkeits-Skala (Bf-S))
- Arzturteil: Allgemeinsymptome (Summe aus Übelkeit, Druck-Völlegefühl)
- Stressfaktor (Summe aus Tachycardie, Stenocardie und Schwitzen)
- Pulsfrequenz
- systolischer Blutdruck
- Schlafverhalten: Anzahl der Minuten bis zum Einschlafen
- Schlafverhalten: Schlafdauer
- Schlafverhalten: Schlafqualität.

Diese Variablen wurden pro Gruppe zu Untersuchungszeitpunkt 2 (d.h. abends 1 Stunde nach Einnahme der Prüfsubstanzen) mit dem Schlafverhalten der darauffolgenden Nacht interkorreliert. Dabei wurden Rangkorrelationskoeffizienten nach SPEARMAN-BROWN berechnet. Der zugrundeliegende Algorithmus besteht darin, daß je zwei Variable in Rangreihen transformiert werden. Die Summe der Rangdifferenzen über alle Personen stellt

somit einen Indikator für den Zusammenhang beider Wertereihen dar.

Anhand der Ergebnisse zeigte sich, daß in allen Gruppen die beiden Teilfaktoren "Angst" und "Erregung" mit dem Gesamtwert der AEAS sehr hoch korrelierten, sodaß ohne wesentlichen Informationsverlust im folgenden nur noch der Gesamtwert berücksichtigt wird.¹

In der folgenden Tabelle sind die Korrelationskoeffizienten der AEAS (Gesamtwert) allen übrigen Variablen pro Gruppe gegenübergestellt (dabei bedeutet "*" ein auf dem 5%-Niveau signifikant von Null verschiedenen Koeffizienten, "***" dementsprechend 1%-Niveau):

AEAS-Gesamtwert	Tranxilium	Diazepam	Placebo
Befindlichkeit	0.59**	0.55**	0.84**
Arzturteil:Allgemeinsymptome	0.38**	0.33*	0.64**
Arzturteil:somatische Symptome	0.03	0.07	0.28*
Stressfaktor	0.24	0.14	0.18
Pulsfrequenz	0.11	-0.21	0.23
syst.Blutdruck	0.21	0.05	-0.07
Minuten zum Einschlafen	0.23	-0.04	0.46**
Schlafdauer	-0.21	-0.23	-0.52**
Schlafqualität	0.31*	0.18	0.45**

Den Ergebnissen ist zu entnehmen, daß zwischen der Variable "Angst" und den somatischen Parametern (Übelkeit, Druck-Völlegefühl sowie Herz/Kreislauf) bei allen drei Gruppen nur unbefriedigende Zusammenhänge bestehen. Damit kann man diese Komponente als Angstindikator ausklammern. Betrachtet man sich das Schlafverhalten, so fällt auf, daß in der Placebo-Gruppe relativ hohe Koeffizienten vorkommen. Dieser Zusammenhang bedeutet, daß Patienten mit mehr Angst schlechter geschlafen haben und umgekehrt. Das Fehlen dieses Zusammenhangs in den medizierten Gruppen einerseits und dem wesentlich besseren Schlaf gegenüber der Placebo-Gruppe andererseits läßt die Vermutung aufkommen, daß in den beiden Wirkstoffgruppen das bessere Schlafverhalten nicht aufgrund eines geringeren Angstniveaus, sondern eher auf die sedierende Komponente der Wirksubstanzen zurückführbar ist. Als ein eindeutiger Nachweis darf dieser Sachverhalt jedoch nicht betrachtet werden, zumal sich der Zusammenhang zwischen Angstniveau und Schlafverhalten (Korrelationen in der Placebo-Gruppe), absolut betrachtet, am unteren Rande interpretierbarer Korrelationskoeffizienten bewegt.

8. DISKUSSION

Anxiolytisch wirkende Medikamente beeinflussen, wie vorher schon aufgezeigt wurde, verschiedene neuronale Elemente, und erzielen dort diskrete, sich emotional und psychisch auswirkende, auf sympathischer Ebene liegende, Veränderungen. Die Hauptwirkung ist GABAerger Natur, und auf dieser molekularpharmakologischen Ebene ist auch die Wirkung begründet (120). Diese Anxiolyse konnte auch schon in mehreren Modellversuchen an Ratten eindeutig mit Hilfe des GELLER-SEIFTER-Verfahrens nachgewiesen werden (292).

Einer der ersten Berichte über die gute anxiolytische Wirkung von Clorazepat und der Verwendung zur Abendprämedikation stammt aus der Feder von POKORNY (233), der jedoch nur phänomenologische Angaben macht und die Wirkung des Pharmakons auf die Schlafqualität, Schläfrigkeit und Angstgefühle sowie den somatischen Bereich (Puls, Blutdruck etc.) nicht weiter explizit ausführt. Er sieht bei der Einleitung der Narkose bei einer Gruppe von 30 Patienten keinerlei Probleme, lediglich in einem Fall kommt es während der Anästhesie zu den Zeichen einer markanten vegetativen Labilität: bei dieser Patientin lag jedoch schon über längere Zeit eine Behandlung mit Benzodiazepinpräparaten vor, so daß, bei aller Zurückhaltung in der Aussage, auch an einen Überdosierungseffekt zu denken ist. Die Meinung, daß es sich beim Auftreten von Nebenwirkungen um Überdosierungseffekte handeln muß, vertreten auch HAASE und LINDE (115).

Studien über die Verwendung von Clorazepat zur Prämedikation liegen außerdem noch von GRANGER, STRAZIELL und WOLF (103), MICHEL (196), HERVIER, BIGORIE und NICOT (128) sowie von GUILLEN (107) vor. Dabei ist bemerkenswert, daß allgemein die guten, prämedikatorisch wichtigen Eigenschaften hervorgehoben werden; eine psychometrisch fundierte Studie, die sich zum Vergleich heranziehen ließe, liegt jedoch nicht vor. Allgemein ist noch zu bemerken, daß gerade im französischen Sprachraum die intravenöse und intramuskuläre Gabe des Präparates sehr hoch eingeschätzt

werden, eine Methode, die sich bei uns wegen der späten Zulassung des intravenös und intramuskulär zu verabreichenden Clorazepates erst so langsam durchzusetzen beginnt.

Die Verwendung von Diazepam zur Prämedikation wurde schon in ungezählten Arbeiten niedergelegt. Erwähnt seien hier stellvertretend die Berichte von DUCAILAR, RIOUX, DELLANGER und GROLLEAU (52), BRANDT und OAKES (47), DOBKIN, ISRAEL, EVERS und BISSET (73), die alle qualitativ die guten Möglichkeiten, auch dieses Pharmakon zur Prämedikation zu verwenden, herausstellen. Eine direkte psychometrische Erfassung anxiolytischer Parameter liegt jedoch auch hier nicht vor. Allgemein wird betont, daß man mit den Benzodiazepinen, zumindest im therapeutischen Bereich, eine auf das Herz- und Kreislaufsystem nebenwirkungsfreie Substanzgruppe in Händen hat, was ja für die Anwendung gerade in der Anästhesie ideal ist. Diese Nebenwirkungsfreiheit, oder besser gesagt -armut, wird, verglichen mit dem Clorazepat, übereinstimmend formuliert.

Andererseits liegt eine Reihe an Untersuchungen vor, die sich mit dem Wirkungsunterschied von Clorazepat und Diazepam bezüglich der Anxiolyse bei anderen Krankheitsbildern beschäftigen.

So untersuchte KASICH (161) die anxiolytische Wirkung dieser beiden Präparate bei Patienten, die an Angstsymptomen, vergesellschaftet mit gastrointestinalen Störungen, litten. Diese Untersuchung stellt eine Langzeitstudie dar, und die anxiolytische Potenz wurde mittels psychopathometrischer Testverfahren, nämlich der HAMILTON ANXIETY RATING SCALE und des KELLNER-SHEFFIELD SYMPTOM RATING TEST festgestellt.

Der Autor fand keinen statistisch signifikanten Unterschied in der anxiolytischen Wirkung von Diazepam und Clorazepat, was sich im wesentlichen auch mit unseren Ergebnissen deckt. KASICH fand, was der allgemeinen und unserer Erfahrung, sowie dem selektiv-rezeptorspezifischen Verhalten widerspricht, eine hohe Nebenwirkungsrate: bei 37% der Patienten, die mit Clorazepat behandelt wurden, traten sie auf; eine Rekordzahl von 77% erreichten die mit Diazepam behandelten Patienten. Man muß vielleicht erklärend hinzufügen, daß es sich in diesem Kollektiv um psychiatrisch-

psychosomatisch Kranke handelte, und daß doch höhere Dosen an Diazepam und Clorazepat verabreicht wurden als bei unseren Untersuchungen. Andererseits handelte es sich dabei auch um keine einmalige Gabe, sondern um eine Dauerbehandlung über 28 Tage, was wohl Einfluß auf die hohen Nebenwirkungsquoten hat. Allgemein konnte in dieser Studie aber festgestellt werden, daß sich subjektiv 85% der mit Clorazepat behandelten Patienten klinisch befriedigt behandelt fühlten, bei Diazepam-Patienten waren es 72%; der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Von DUREMAN und NORRMAN (78) stammt ein klinisch-experimenteller Vergleich zwischen Diazepam, Clorazepate und Placebo. Die Autoren behandelten eine Gruppe junger Studenten, die, wie vorgehend, ebenfalls somatisch gesund, an Angstsymptomen, Unruhe und gastrointestinalen Beschwerden litten. Die psychologische Testung erfolgte hauptsächlich mittels eines standardisierten, simulierten Fahrtestes, einer psychiatrischen Exploration, der HOLMBERG ANTI-ANXIETY SCALE sowie der Selbstbeurteilung über Angst- und Ruhelosigkeit, Müdigkeit, Schlafstörungen, Erregbarkeit und gastrointestinaler Symptome. Die Dosierung von Diazepam und Clorazepat war der unseren vergleichbar, allerdings betrug der Applikationszeitraum eine Woche. Als Ergebnis stellte sich heraus, daß sowohl in der psychiatrischen Würdigung wie auch bei den psychometrischen Testverfahren die mit Clorazepat Behandelten günstigere Werte zeigten, besonders bezüglich der Angstverminderung und Beseitigung der Ruhelosigkeit. Bei den Items Müdigkeit, Schlafstörungen und Erregbarkeit ergaben sich keine Unterschiede. Bei der Selbstbeurteilung schnitt Clorazepat besser ab als Diazepam. Im Rahmen des simulierten Fahrtestes wurden auch eine Reihe somatischer Befunde wie Atemfrequenz, Herzschlag und elektrischer Hautwiderstand ermittelt. Dabei stellte sich nun heraus, daß bei den mit Clorazepat behandelten Patienten diese somatischen Parameter sich wesentlich stabiler verhielten als bei den Vergleichsgruppen. Außerdem schien, was jedoch nicht fraglos hingenommen werden kann, keine signifikante Veränderung von Fahrleistung und Reaktionsvermögen der Clorazepatgruppe gegenüber Placebo vorzuliegen.

Die stabilisierende Wirkung bezüglich der Herzfrequenz konnte in unseren Untersuchungen nur bedingt nachvollzogen werden, besonders im Vergleich mit unseren mit Diazepam behandelten Patienten ist diese Aussage nicht haltbar. Eindeutig wurde festgestellt, daß Clorazepat weniger nachfolgende Tagessedierung bewirkt als Diazepam.

WIERSUM (292) befaßt sich bereits 1972 in einer Doppelblindstudie mit der anxiolytischen Potenz von Clorazepat und Diazepam im Vergleich. Sein Untersuchungsgut bestand aus 50 psychoneurotischen Patienten mit Angstsymptomatik. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von vier Wochen behandelt, die Dosierung lag deutlich höher als bei unseren Untersuchungen. Die anxiolytische Potenz wurde mittels dreier Selbsteinschätzungsverfahren ermittelt, darunter auch die ZUNG-SELF-RATING ANXIETY SCALE. Mittels dieser Testverfahren ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Clorazepat und Diazepam: Die Besserung des Zustandbildes war für beide Medikamente identisch. Die Inzidenz der Nebenwirkungen betrug bei der Diazepam-Gruppe 20%; bei der Clorazepatgruppe jedoch nur 5%. Ersteres konnte eindeutig auf Überdosierung zurückgeführt werden. In unserer Untersuchung findet sich dagegen ein umgekehrtes Bild: bei der Clorazepat-Gruppe zeigen sich in 7,5% Nebenwirkungen, während es bei der Diazepamgruppe nur 5% sind. Zusammenfassend kann man sagen, daß in dieser Studie bezüglich der Anxiolyse kein Unterschied zwischen Clorazepat und Diazepam besteht.

Diese Aussage wurde 1977 von COOPER (63), zeitlich wenig später und unabhängig von der vorgehend dargestellten Studie, bestätigt: äquimolare Dosierung bewirkt die gleiche anxiolytische Aktivität.

Im Jahre 1974 befaßten sich ROBIN, CURRY und WHELPTON (240) mit einem klinischen und biochemischen Vergleich zwischen Clorazepat und Diazepam bei der Behandlung von Angstsyndromen. Die Untersuchung berichtet über 15 Patienten mit ausgeprägter Angstsymptomatik. Die Versuchsdurchführung geschah im Doppelblindverfahren, der Behandlungszeitraum betrug sechs Wochen. Der Fortgang des Behandlungserfolges wurde durch Selbstbeurteilung der Patienten

ten sowie durch den Symptom Rating Test nach KELLNER und SHEFFIELD ermittelt. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden die Plasmakonzentrationen von Diazepam und N-Desmethyldiazepam mittels gaschromatischer sowie fluorimetrischer Methoden bestimmt. Clorazepatspiegel konnten im Plasma nicht gefunden werden.

Bei den Patienten, die mit Clorazepat behandelt wurden, fanden sich signifikant niedrigere Scores bei der Selbsteinschätzung bezüglich Angst und depressiver Stimmungslage. Und diese Befunde nun korrelieren mit einer signifikanten Erhöhung von N-Desmethyldiazepam im Plasma. Bezüglich der Nebenwirkungen fanden die Untersucher keine Unterschiede. Als Ergebnis der Untersuchung schien Clorazepat (3 mal tgl. 7,5 mg) in der anxiolytischen Wirkung effektiver zu sein als Diazepam (3 mal tgl. 5 mg). Eine Begründung dafür scheint in der höheren Plasmakonzentration von N-Desmethyldiazepam zu liegen, die durch die Behandlung mit Clorazepat hervorgerufen wird.

1977 berichteten MAGNUS et al. (187) über die Behandlung von 40 Patienten mit Diazepam und Clorazepat, bei denen allgemeine Angstsymptome vorlagen. Der Behandlungszeitraum betrug in dieser Studie zwei Wochen; die Applikation von 15 mg Clorazepat erfolgte nur am Abend, während die Vergleichsgruppe dreimal täglich 5 mg Diazepam verabfolgt bekam. Als Variable gingen in die Begutachtung neben Selbstbeurteilungsskalen noch das Schlafverhalten sowie somatische Parameter (Atemfrequenz, Handschweiß u.ä.) ein. Nebenwirkungen wurden signifikant mehr von den Patienten angegeben, die mit Diazepam behandelt wurden. Während der Untersuchung wurden auch Plasmaspiegel ermittelt: man fand erstaunlicherweise bei der Behandlung mit Diazepam und Clorazepat identische Werte für Nordiazepam. Nach dieser Untersuchung schien die Dämpfung der Angst durch beide Behandlungsweisen fast identisch zu sein, wenn auch bezüglich der Selbsteinschätzungsskalen leichte, statistisch nicht relevante Vorteile bei der Behandlung mit Clorazepat liegen, selbst wenn identische Plasmaspiegel an Nordiazepam ermittelt wurden. Man kann sich dem unter Berücksichtigung der Metabolisierung der beiden Testsubstanzen jedoch schlecht anschließen. Die Diazepamgruppe zeigte mehr Nebenwirkun-

gen, was auf den Plasmaspiegel an nativem Diazepam zurückgeführt wurde.

Eine ähnliche Untersuchung haben 1977 BURROWS et al. (52) durchgeführt. Sie behandelten ebenfalls Patienten (n = 54) mit der einmaligen Gabe von 15 mg Clorazepat am Abend oder mit dreimal 5 mg Diazepam täglich über einen Zeitraum von 22 Tagen. Die Patienten litten alle unter Angstsymptomen, welche mit der HAMILTON ANXIETY SCALE, den RAPIDE SYMPTOM CHECK LIST SCALES, der TARGET SYMPTOMS LIST sowie "DIMENSION OF FEELINGS" LIST erfaßt und verfolgt wurden. Gleichzeitig wurden Blutdruck, Pulsfrequenz und Gewicht kontrolliert.

Beide Patientengruppen boten homogene prätherapeutische Verhältnisse bezüglich der Angstscores. Im Laufe der Behandlung nahmen die Scores der HAMILTON ANXIETY SCALE kontinuierlich ab; es fanden sich auch in der Differenzierung nach "somatisch" und "psychologisch" bedingtem Angstverhalten keinerlei Unterschiede. Auch bei den anderen, vorher aufgezeigten Testverfahren, ergaben sich zwischen der Behandlung mit Diazepam und Clorazepat keinerlei signifikante Unterschiede. Die Autoren fanden ebenfalls bezüglich der Nebenwirkungen keinerlei Differenzen.

Einigkeit besteht bei fast allen Untersuchern darüber, daß Clorazepat wie auch Diazepam gute anxiolytische Wirkungen besitzen; Uneinigkeit jedoch darüber, welches Mittel - wohl auch unter welchen Vorbedingungen - das effektivere sei.

Deutschsprachige Untersuchungen zu diesem Problemkreis sind selten. Allerdings kann man feststellen, daß gerade die verschiedenen Aspekte der Prämedikation, und darunter die Bedeutung der Anxiolyse durch Psychopharmaka, zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Im Jahre 1978 hielt SKUBELLA (259) auf dem Europäischen Kongreß für Anaesthesiologie in Paris einen Vortrag: Benzodiazepines in Anaesthesiology. A double-blind study of their use as premedication the night before operation. Die Ergebnisse dieser Untersuchung, die der unseren ähnlich ist, wurden im Jahre 1981 von SKUBELLA, HENSCHER und FRANZKE (260) niedergelegt.

Zur Methodik dieser Untersuchung ist zu sagen, daß sie, ähnlich wie unsere Studie, die präoperative Angstsituation mittels psychometrischer Verfahren zu erfassen versucht, das Schlafverhalten mittels Testbogen analysiert sowie anhand eines klinischen Prüfbogens somatische Befunde erhebt.

Nun muß man schon vom Ansatz her, bevor man sich mit den einzelnen Aussagen und Ergebnissen dieser Studie auseinandersetzt, einige Kritik anbringen. Die Angstsituation des Patienten wird nur mittels eines psychometrischen Testverfahrens, der Erlanger Angstskala erhoben. Durch die Anwendung eines einzelnen psychometrischen Meßverfahrens kommt es zu einer Überbewertung nie vermeidbarer testpsychologischer Artefakte, die das Gesamtbild des Phänomens Angst verzerrt wiedergeben. Um dem zu entgehen, verwenden wir zu Erfassung der Angst, wie vorher schon aufgeführt, eine ganze Reihe psycho- und psychopathometrischer Testverfahren. Diese Forderung wurde sowohl von MIZUGUCHI (200) als auch von WIECK (290) aufgestellt. Schon auf Grund dieser methodischen Unterscheidung ist ein Vergleich mit unserer Studie nur bedingt möglich und bedingt aussagekräftig. Außerdem geht bei SKUBELLA et al. ein Untersuchungszeitpunkt weniger in die Betrachtung ein.

Zum anderen besteht ein sicher gravierender Unterschied in der Auswahl des Patientengutes, bei dem allerdings die große Anzahl ($n = 300$) besticht. Während bei SKUBELLA, HENSCHEL und FRANZKE Patienten aus Allgemeinchirurgie, Unfall-, Neuro-, Kiefer- und Thoraxchirurgie, der Gynäkologie, der Urologie sowie der HNO- und Augenklinik eingehen, das Patientengut also relativ inhomogen ist, wurden bei uns nur Patienten der Allgemeinchirurgie und Unfallchirurgie in die Studie aufgenommen, das Untersuchungsgut also ziemlich homogen gestaltet. Auch darin liegt die nur bedingte Vergleichbarkeit begründet. Aus anästhesiologischer Allgemeinerfahrung heraus kann man sagen, daß es auch ein klinikunterschiedliches Angstverhalten gibt, daß z.B. in der großen Abdominalchirurgie mit durchaus höheren Angstscores zu rechnen ist als etwa bei den meisten Eingriffen im Bereich der HNO- oder auch der Augenheilkunde.

Übereinstimmen kann man mit den Zielen der Prämedikation: sie soll eine früh einsetzende vegetative Ruhigstellung bewirken und einen langen und ausreichenden Nachtschlaf besorgen. Die dazu verwendeten Medikamente sollten möglichst eine nachtüberdauernde Wirkung haben, um den Patienten präoperativ in einem möglichst ausgeglichenen und angstfreien Zustand zu haben. Als Kriterien für einen guten und physiologischen Schlaf kann man sich durchaus den von JOVANOVIĆ (158) postulierten Kriterien anschließen:

- Einschlafzeit 2 - 15 min
- Durchschlafen bis zum Morgen, eventuell einmaliges kurzes Aufwachen
- Gesamtschlafdauer 7 - 8 Std.

Nun zum weiteren Vergleich zwischen beiden Studien, der, aufgrund methodisch unterschiedlicher Ansätze, nur bedingt direkt Aussagekraft besitzt.

SKUBELLA et al. finden, daß sich bei den psychischen Parametern des ärztlichen Befundes nur geringe Unterschiede zwischen ihren beiden Untersuchungszeitpunkten ergeben. Dieser Aussage entsprechen in vorliegender Untersuchung die Allgemeinsymptome. Dabei finden wir, allerdings auf einen Untersuchungszeitpunkt mehr gestützt, sowohl in den Gruppen als auch zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten keinerlei Unterschiede. Daraus folgert, daß bei unserem Patientenkollektiv die vorher beschriebenen Allgemeinsymptome wie "Angstgefühl, Unruhe" usw. entweder nicht oder gering ausgeprägt waren, oder daß die psychische, nichtmetrische Einschätzung durch den Untersucher ein zu grobes Verfahren darstellt, um auch kleine Stimmungsschwankungen mit genügender Aussagekraft zu erfassen.

Bei den klinischen Parametern haben SKUBELLA et al. die Symptome Tachycardie, Blutdruck und Pulsfrequenz erfaßt. Unsere Untersuchung erstreckt sich dabei nicht nur auf einen Untersuchungszeitpunkt mehr, sondern erfaßt gleichzeitig noch das Symptomenbild von "Stenokardie" und "Schwitzen". In der zum Vergleich stehenden Studie wird angegeben, daß sich die klinischen Variab-

len der Dikaliumclorazepat-Gruppe meist deutlich positiver als unter Diazepam-Behandlung verhielten. Wir finden jedoch in der Betrachtung der Herz-Kreislauf-Symptome zwischen den Gruppen keinerlei statistische Unterschiede.

Bezüglich der physiologischen Parameter "Pulsfrequenz" und "Blutdruck" fanden wir zu keinem Zeitpunkt bedeutsame Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen: bei allen drei Gruppen kommt es zur Abnahme der Werte und noch zu deren diskreten Verbesserung, obwohl sich auch die Ausgangswerte durchschnittlich im physiologisch-ökonomischen Bereich befanden, so daß sich hier eine wahre Verbesserung nicht einstellen konnte und auch nicht möglich war.

SKUBELLA et al. finden bei diesen Parametern eine deutliche Besserung vom Untersuchungszeitpunkt 1 zum Kontrollzeitpunkt 2. Die Werte der Dikaliumclorazepatgruppe liegen dabei besser als die der Diazepam-Gruppe. Dementgegen fanden wir, wenn auch statistisch nicht signifikante, bessere Verläufe der Diazepam- und sogar der Placebogruppe bei den Mittelwerten des systolischen und diastolischen Blutdruckes in Quer- und in der Längsschnittbetrachtung. Dies gilt auch bedingt für die Mittelwertverläufe der Pulsfrequenz, wobei hier jedoch die Placebogruppe die schlechteste Position einnimmt.

Und nun zu den Verlaufsprofilen der Angst-Scores. SKUBELLA et al. finden dabei ein deutlich besseres Abschneiden der Dikaliumclorazepat-Gruppe im Vergleich zur Diazepam-Gruppe; ein Vergleich der Diazepam-Gruppe mit der Placebogruppe ist wegen stark unterschiedlicher Ausgangswerte (?) erschwert. Ein direkter Vergleich von Diazepam-Gruppe mit der Tranxilium-Gruppe wird hier nicht vorgenommen. Auch hier macht sich bereits das Manko, die Erlanger Angstskala als einziges metrisches Verfahren zur Angstquantifizierung zu benutzen, bemerkbar. In unserer Untersuchung zeigen sich sowohl in der Längsschnitt- wie auch der Querschnittsbetrachtung bessere Werte für den Angst-Gesamtwert (Tab. 10); eine statistische Signifikanz erweist sich hier jedoch nicht, wie wir korrelations-statistisch ermitteln konnten.

Bei der Betrachtung des Schlafverhaltens unter Medikation mit

Tranxilium und Diazepam lassen sich wegen unterschiedlicher methodischer Aufbereitung und Fragestellungen keine Einzelparameter vergleichend gegenüberstellen. Insgesamt finden SKUBELLA et al. jedoch signifikant bessere Werte in der Clorazepatgruppe bei der Beurteilung der gesamten Schlafqualität sowie auf der Ebene der objektiven Schlafkriterien beim Ein-, Durchschlafen sowie der Gesamtschlafdauer.

Ein deutlich besseres Schlafverhalten konnte im Gegensatz bei unserer Studie bezüglich der Schlafqualität nicht ermittelt werden; der einzig statistisch nachweisbare Unterschied besteht darin, daß sich die Patienten der Tranxilium-Gruppe ausgeruhter fühlten, obwohl bei der graphischen Darstellung der Schlaf-Items die Tranxiliumgruppe am besten abschneidet, was natürlich im Sinne einer statistischen Tendenz zu werten ist. Dies liegt jedoch noch in der Zone der statistischen Unsicherheit.

Der insgesamt besseren Beurteilung der Clorazepat-Medikation durch SKUBELLA, HENSCHEL und FRANZKE können wir uns anhand unserer Quer- und Längsschnittergebnisse sowie korrelationsstatistischer Analysen nicht anschließen, obwohl auch bei unserer Untersuchung der Clorazepat-Prämedikation insgesamt, wenn auch nicht statistisch eindeutige Vorteile zuzuordnen sind. Dies deckt sich auch mit der praktisch-klinischen, nicht immer meß-, wäg- und eruierbaren Erfahrung in Patientenumgang und -behandlung.

9. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Problem der Prämedikation vor operativen Eingriffen. Es wird eingangs versucht, einen kurzen Abriß der rasanten Entwicklung der Chirurgie und Anästhesiologie zu geben.

Ein operativer Eingriff steht immer, bewußt oder unbewußt, in engem Zusammenhang mit dem Phänomen "Angst", welches von verschiedenen Standpunkten her betrachtet wird.

Schließlich werden die aus Angst möglichen somatischen Wirkungen aufgezeigt und ihre Relevanz zum Anästhesiegeschehen hergestellt. Diese gilt es, durch gezielte Prämedikation zu mindern; als dazu geeignet haben sich die verschiedenen Substanzgruppen der Psychopharmaka erwiesen, die cursorisch vorgestellt und deren Wirkungsprinzipien auf molekularer und neuronaler Ebene dargestellt werden. Ein eingehendes Kapitel widmet sich den wohl am häufigsten zur Prämedikation verwendeten Benzodiazepinen und ihrem Wirkungsprinzip.

Einen weiteren großen Abschnitt bildet eine Prämedikationsstudie: der Vergleich zwischen Clorazepat und Diazepam als Abendprämedikation in Bezug auf deren anxiolytische Potenz und deren Wirkung auf das durch Angst induzierte, extrem hohe physiologische und subjektive Erregungsniveau. Diese Untersuchung versucht anhand klinischer und psychometrischer Parameter das Angstgeschehen zu erfassen und dessen Veränderungen in Quer- und Längsschnitt-Untersuchungen darzustellen. Abschließend findet sich noch der korrelationsstatistische Versuch, die beiden Arzneimittel Diazepam und Clorazepat gegeneinander bezüglich ihrer Wirksamkeit und ihres Stellenwertes in der präoperativen Anxiolyse zu vergleichen.

Weiterhin findet sich neben dem Literaturverzeichnis noch ein großer statistischer Anhang.

10. LITERATURVERZEICHNIS

1. --- A single-dose anti-anxiety drug. A Report from the General Practitioner Research Group. Practitioner 215: 98-101 (1976)
2. ABAJIAN, J.C. et al.: Effects of Droperidol and Nitrazepam on Emergency Reactions following Ketamine Anesthesia. Anesth. Analg. (Cleve.) 52: 385-89 (1973)
3. ABRAHAMS, V.C. et al.: J. Physiol. 154: 491 ff (1960)
4. ABRY, M. et al.: Le Lorazepam, nouveau dérivé benzodiazépinique. Etude dans un service de gastro-entérologie. Lyon med. 226: 581-83 (1972)
5. AFLALO, M. et al.: Expérimentation clinique du lorazepam (Temesta) en pratique ambulatoire. Acta Psychiatr. Belg. 72: 756-66 (1975)
6. AKERT, K., HUMMEL, P.: Anatomie und Physiologie des limbischen Systems. Basel (1968)
7. ALEXANDER, F.: Psychosomatic Medicine. London (1950)
8. ALLORO, L., TEREZIANI, S.: Sperimentazione clinica del clorazepato dipotassico (4306 CB) somministrato per via parenterale. Clin. ter. 63: 153-63 (1973)
9. --- Am Himmel der Tranquilizer. Leitsterne oder Schweifsterne? Selecta, Heft 49, (1979), Sonderdruck
10. APPEL, P. et al.: Erfahrungen mit Wy 4036, einem neuen Tranquilizer aus der Benzodiazepin-Reihe. Arzneim. Forsch. 21: 1083-86 (1971)
11. ARESIN, L.: Über Korrelationen zwischen Persönlichkeit, Lebensgeschichte und Herzkrankheit. Jena (1960)
12. ARNOLD, M.B.: Emotion and Personality. New York (1960)
13. BADER, E. et al.: A Trial of oral Lorazepam as Premedication for Digestive Endoscopy. S. Afr. Med. J. 47: 1361-64 (1973)
14. BARD, P.: Amer. J. Physiol. 84: 490 ff (1928)
15. BARTH, L., MEYER, M.: Moderne Narkose. Theorie und Praxis der Routineverfahren. Stuttgart (1965)
16. BAUER, K.H.: Über Fortschritte der modernen Chirurgie. Berlin-Göttingen-Heidelberg (1954)
17. BAUME, P., CUTHBERT, J.: The Effect of Medazepam in Relieving Symptoms of Functional Gastrointestinal Distress. Aust. Nz. J. Med. 3: 457-60 (1974)

18. BENTEL, H.U., SCHÖNEMEYER, J.: Die Behandlung psychovegetativer Allgemeinstörungen mit einer abendlichen Einmaldosis von Dikaliumclorazepat im Rahmen einer Multicenter-Studie. Wien. klin. Wochenschr. (Suppl.) 90: 1-7 (1979)
19. BENZER, H. et al. (Hrsg.): Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivtherapie. Berlin-Heidelberg-New York (1977)
20. --- Benzodiazepines - Too many similar Compounds? Drug Ther. Bull. 12: 5-6 (1974)
21. BERGENER, M., LINDEN, K.J.: Mehrdimensionale Symptomerfassung in der Psychopharmakologie. Nervenarzt 44: 636-40 (1974)
22. BERNARDINI, U.D. et al.: I neuropsicofarmaci in odontostomatologia: ricerca clinico-sperimentale. Riv. ital. stomatol. 24: 993-1000 (1970)
23. BIRKMAYER, W., PILLERI, G.: Die retikuläre Formation des Hirnstammes und ihre Bedeutung für das vegetativ-affektive Verhalten. Basel (1965)
24. BJOERKSTRAND, P.A., DUREMAN, I.: Relaxation Transfer in Electrodermal Activity as affected by a new Minor Tranquilizer (4306 CB). Psychopharmacologia 20: 288-98 (1971)
25. BL-R.: Benzodiazepine als präoperative Angstlöser. Aus Industrie und Forschung. Deutsches Ärzteblatt, Heft 42, S. 88 (1983)
26. BLAHA, L., GALSTER, J.V.: Die quantitative Erfassung der Tranquilizerwirkung auf Angstsyndrome. Psychopathometrie 2: 74-81 (1976)
27. BLUMENTHAL, L.S., FUCHS, M.: Headache Clinic. VII. Meprobamate, an Adjunct to successful Management of Chronic Headache. Amer. Practit. 9: 1121-25 (1958)
28. BONARD, E.C. et al.: A propos d'un nouveau médicament psychotrope, le Nobrium. Rev. med. Suisse Romande 90: 939-44 (1971)
29. BONFILS, S.: Emotionen und experimentelle Ulkuserstehung. In: FELLINGER, K. (Ed.): Funktionsabläufe unter emotionalen Belastungen, pp 127-44. Basel - New York (1964)
30. BORELLI, S.: Dermatologie (als Grenzgebiet); in: FRANKL, V.E. et al. (Hrsg.): Handbuch der Neurosenlehre und Psychotherapie, Vol. V, pp 311-44. München-Berlin (1961)

31. BORELLI, S., GEHRKEN, H.: Dikalium-Chlorazepat bei chronisch juckenden Dermatosen - insbesondere bei atopischer konstitutioneller Neurodermitis. Münch. Med. Wochenschr. 117: 911-12 (1975)
32. BOSMANN, H.B. et al.: Diazepam Receptor Characterization: Specific Binding of a Benzodiazepine to Macromolecules in various Areas of a Rat Brain. FEBS Letters 82: 368-72 (1977)
33. BOTHIER, M.F.: Emploi d'une nouvelle benzodiazépine: le RO 5-4556 en pratique hospitalière. J. med. Lyon 51: 989-91 (1971)
34. de BOUCAUD, M. et al.: Notre expérience du Tranxène dans la pathologie de l'adaptaption. Bord. Med. 5: 563-74 (1973)
35. BOURJALA, P.: Experimentation clinique d'un nouveau tranquillisant injectable le 4306 CB. Bord. Med. 3: 841-55 (1970)
36. BOUTILLIER, H.: Essais cliniques d'un nouvel anxiolytique, le Médazépam (Nobrium). Ann. med. psychol. (Paris) 1: 617-30 (1970)
37. BRAASCH, F.: Warum Angst? Freiburg (1980)
38. BRACHARZ, H.: Anwendung von Dikaliumchlorazepat als 24-Stunden-Tranquilizer bei angst- und unruhebetonten Krankheitsbildern. Therapiewoche 25: 3430-43 (1975)
39. BRAESTRUP, C. et al.: Brain specific Benzodiazepine Receptors in Rat and Man. Acta Pharmac. Suec. 14: Suppl., 9 (1977)
40. BRAESTRUP, C. et al.: High Densities of Benzodiazepine Receptors in Human Cortical Areas. Nature 269: 702-04 (1977)
41. BRAESTRUP, C., SQUIRES, R.F.: Specific Benzodiazepine Receptors in Rat Brain characterized by high-affinity ³H-Diazepam Binding. Proc. Natl. Acad.Sci. 74: 3805-09 (1977)
42. BRAESTRUP, C., SQUIRES, R.F.: Brain Specific Benzodiazepine Receptors. Brit. J. Psychiat. 133: 249-60 (1978)
43. BRAESTRUP, C., NIELSEN, M.: Benzodiazepine Receptors. Arzneim. Forsch. 30: 852-57 (1980)
44. BRÄUTIGAM, K.H.: Psychopharmaka in der Anästhesie. Krankenhausarzt 42: 25 ff (1969)
45. BRÄUTIGAM, W., CHRISTIAN, P.: Psychosomatische Medizin. Ein kurzgefaßtes Lehrbuch für Studenten und Ärzte. Stuttgart (1975)

46. BRANDSMA, M.: Preliminary Experience with Medazepam (Nobrium) in the Management of Psychophysiologic Reactions. *Psychosomatics* 11: 197-200 (1970)
47. BRANDT, A.L., OAKES, F.P.: Preanesthesia Medication: Double-blind Study of a New Drug, Diazepam. *Anesth. Analg.* 44: 125-29 (1965)
48. BROSS, W. et al.: Neue Mittel in der Prämedikation. *Der Anästhesist* 15: 36 ff (1966)
49. BRUNAUD, M., ROCAND, J.: Une nouvelle benzodiazépine: le Lorazépan. Mise au point pharmacologique. *Agressologie* 13: 363-75 (1973)
50. v. BRUNN, M.: *Die Allgemeinnarkose*. Stuttgart (1913)
51. de BUCK, R. et al.: Etude comparative contrôlée de l'effet anxiolytique du Lorazepam (Wy 4036) et du diazepam (Valium). *Acta Psychiatr. Belg.* 72: 185-98 (1972)
52. BURROWS, G.D. et al.: A controlled comparative Trial of Clorazepate (Tranxene) and Diazepam (Valium) for Anxiety. *Med. J. Aust* 2: 525-28 (1978)
53. du CAILAR, J. et al.: Utilisation du diazépam (Valium) en prémédication. *Ann. Anesth. Franc.* 5: 705-9 (1964)
54. CANNON, W.B.: *The Wisdom of the Human Body*. New York (1947)
55. CARA, M. et al.: Prémédication avec le chlorazepate dipotassique. Son rententissement sur la narcose peropératoire: étude en double insu. *Anesth. Analg.* (Paris) 35: 1101-13 (1979)
56. CATHELIN, M.: De l'utilisation du Tranxène en stomatologie et chirurgie maxillo-faciale. *Rev. odontostomatol.* (Paris) 19: 541-46 (1973)
57. CAZZULLO, C.L., GOLDWURM, G.F.: Some Critical Considerations on Human Conditioning in Psychopharmacology. *Act. Nerv. Super. (Praha)* 13: 96-98 (1972)
58. CHARALAMPOUS, K.D. et al.: Clorazepate dipotassium: a new Benzodiazepine Antianxiety Agent. *J. Clin. Pharmacol.* 13: 114-18 (1973)
59. CHRISTIAN, P.: Atmung. In: FRANKL, E.E. et al. (Ed.): *Handbuch der Neurosenlehre und Psychotherapie*, pp 517-30. München-Berlin (1959)
60. --- Clorazepate (Tranxene). Another Benzodiazepine. *Med. Lett. Drugs Ther.* 14: 85-86 (1973)
61. COHEN, A.R. et al.: The Use of Chlorazepate for Premedication on the Night before Surgery. *Br.J. Anaesth.* 50: 821-23 (1978)

62. COLLARD, J.: Initial Psychopharmacological Study of Lorazepam (Wy 4036). *Arzneim. Forsch.* 21: 1091-95 (1971)
63. COOPER, A. et al.: Controlled Trial of Dipotassium Chlorazepate ('Tranxene') in Anxiety. *Brit. J. Psychiat.* 123: 475-76 (1973)
64. CORNIER, A. et al.: A Comparison of the Action of Meperidine and Diazepam in Anaesthetic Premedication. *Can. Anaesth. Soc. J.* 13: 368-73 (1966)
65. COSTA, E.: Benzodiazepines and Neurotransmitters. *Arzneim. Forsch.* 30: 858-861 (1980)
66. CSILLAG, E.R.: Tranxene (Letter). *Med. J. Aust.* 2: 196 (1978)
67. DAHLSTROEM, H. et al.: Benzocetamine and Medazepam in Treatment of Anxiety of Children and Adolescents: a comparative Study. *Acta Psychiatr. Scand.* 49: 735-43 (1974)
68. DANEMAN, E.A.: A comparative Trial of Medazepam (Nobrium) in Anxiety-depressive States. *Psychosomatics* 10: 366-69 (1970)
69. DE GRACIANSKY, P., STERN, E.: Analyse psycho-somatique de quelques dermatoses et en particulier d l'eczéma. *Sem. Hôp. Paris* 26: 2127-33 (1950)
70. DELAY, J., PICHOT, P.: *Medizinische Psychologie*. Stuttgart (1973)
71. DELIUS, L.: Kardiale und extrakardiale Bedingungen emotionaler paroxysmaler Tachycardien In: FELLINGER, K. (Ed.): Funktionsabläufe unter emotionalen Belastungen, pp 103-14, Basel-New York (1964)
72. DIECKHÖFER, K.: Angst des Irdischen; zum Thema "Angst" in der Philosophie. *Deutsches Ärzteblatt* 77: 2882-84, 2936-40, 2991-95, 3041-44 (1980)
73. DOBKIN, A.B. et al.: Double-blind Evaluation of Diazepam for Premedication. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 17: 57-60 (1970)
74. DREVER, J., FRÜHLICH, W.D.: *dtv-Wörterbuch zur Psychologie*. München (1970)
75. DUBOIS DE MONTREYNAND, J.M.: Vergleichende Untersuchung der Wirksamkeit von Dikaliumclorazepat und Diazepam auf die Lungenfunktion bei Patienten mit Ateminsuffizienz. Sonderdruck der MACK-MIDY Arzneimittel GmbH, München (1980)
76. DUNDEE, J.W., HASLETT, W.H.: The Benzodiazepines. A Review of their Actions and Uses relative to Anaesthetic Practice. *Br. J. Anaesth.* 42: 217-34 (1970)

77. DURAND, J.P. et al.: Essai clinique du Tranxène en prémédication, en anesthésie infantile. *Quest Médical* 29: 235-37 (1976)
78. DUREMAN, I. et al.: Comparison Studies of Chlorazepate administered as a divided daily Dose and as a single Dose at Night. *Psychopharmacology* (Berlin) 57: 123-26 (1978)
79. DUREMAN, J., NORRMAN, B.: Clinical and Experimental Comparison of Diazepam, Chlorazepate and Placebo. *Psychopharmacologia* (Berl.) 40: 279-84 (1975)
80. E. F.: Unter den Tranquilizern den richtigen wählen. (Tipp aus der Praxis.) Referat über: MALSCH, U.: Fortbildungsveranstaltung der Firma Parke-Davis u. Co., Braunschweig, 27. Oktober 1982. *Praxis Kurier* 8/1983
81. ERGAND, F. et al.: Utilisation du chlorazépate dipotassique par voie parentérale en anesthésiologie. *Cah. anesthésiol.* 20: 285-302 (1973)
82. F. S.: Diazepam-Dosis von Leberzirrhotikern halbieren. Bericht über: OCHS, H.R. et al.: 89. Tagung der Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 10. bis 14. April 1983. *Praxis-Kurier* 33/1983
83. FAZAL, M.A.: Lorazepam in Treatment of Anxiety and Related States. Preliminary Report. *East Afr. Med. J.* 50: 207-12 (1973)
84. FEURST, S.I.: Chlorazepate Dipotassium, Diazepam and Placebo in Chronic Anxiety. *Curr. Ther. Res.* 15: 449-59 (1973)
85. FLÜGEL, K.A.: Prä- und postoperative Anwendung von Psychopharmaka. In: RÜGHEIMER, E. (Hrsg.): Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Wiederbelebung. Kongreßbericht. Jahrestagung vom 2. bis 5. Oktober 1974 in Erlangen. Erlangen (1975)
86. FRANZKE, G., BLECHACZ, W.: Klinische Erfahrungsberichte über Tranxilium 20. *Der informierte Arzt* 4: 1-11 (1976), Sonderdruck
87. FRIEDMAN, A.P.: Reflection on the Problem of Headache. *J. Amer. Med. Ass.* 190: 445-47 (1964)
88. G. I.: Angst wird häufig "nur" medikamentös gelöst. Bericht über: ROSENBAUM, J.F.: *New Engl. J. Med.* 306: 401-404 (1982). *Praxis-Kurier* 20/1982
89. GALLANT, D.M. et al.: ORF-8063: an early Evaluation of a new Antianxiety Agent. *Curr. Ther. Res.* 14: 664-66 (1973)

90. GALLANT, D.M. et al.: U-28,774 (Ketozolam): an early Evaluation of an new Antianxiety Agent. *Curr. Ther. Res.* 15: 123-26 (1973)
91. GALLANT, D.M., BISHOP, M.P.: SCH 12041. A new Antianxiety Agent. *Curr. Ther. Res.* 13: 107-10 (1971)
92. GALSTER, J.V.: Über Zusammenhänge zwischen Angst, Angstverarbeitung und psychologischer Intervention bei chirurgischen Patienten. *Persönl. Mitteilung*
93. GALSTER, J.V.: Angst und Angstbewältigung bei chirurgischen Patienten. Vortrag bei der Fortbildungsveranstaltung Anästhesie am 6.3.1979 in Erlangen
94. GALSTER, J.V.: Über Zusammenhänge zwischen sozialen sowie psychologischen Merkmalen und dem Verhalten chirurgischer Patienten unter besonderer Berücksichtigung der Angstemotion. *Diss. Erlangen*, 1979
95. GALSTER, J.V., BLAHA, L.: Psychopathometrische Verlaufsuntersuchungen unter der Therapie mit Dikalium-Clorazepat in hoher Dosierung. *Neurol. Psychiatr.* 5: 573-576 (1979)
96. GASTAUT, H. et al.: *J. Physiol. Path. Gén.* 43: 470 ff (1951)
97. GAYRAL, L.F.: Tranquilizer bei der Behandlung psychosomatischer Krankheiten. *Münch. Med. Wochenschr.* 114: 1206-8 (1973)
98. GERTLER, M.M., WHITE, P.D.: *Coronary Heart Disease in Young Adults: A Multi-disciplinary Study*. Cambridge (Mass.): Harvard University Press (1954)
99. GOMEZ, G.: Double-blind Trial of Lorazepam for Anxiety in General Practice. *Br. J. Clin. Pract.* 26: 375 (1973)
100. GOTTSCHALK, L.A. et al.: Content Analysis of Speech Samples to determine Effect of Lorazepam on Anxiety. *Clin. Pharmacol. Ther.* 13: 323-28 (1972)
101. GRACE, W.J. et al.: *The Human Colon*. New York: Hoeber (1951)
102. GRAHAM, P.T., WOLF, S.: Pathogenesis of Urticaria. Experimental Study of Life Situations, Emotions and Cutaneous Vascular Reactions. *J. Amer. Med. Ass.* 143: 1396-1402 (1950)
103. GRANGER, J.L. et al.: Angoisse et anesthésie. Etude du Tranxène injectable. A propos de 1161 observations. *Anesth. Analg. (Paris)* 30: 459-80 (1974)

104. GRATTAROLA, F.R., MORGANDO, E.: Sperimentazione clinica di un nuovo derivato della serie benzodiazepinica: il Bromazepam (RO 5-3350), nel trattamento dei sintomi fobico-ossessivi. *Minerva Med.* 64: 2107-11 (1973)
105. GREIF, S.: Gastrointestinaltrakt und Emotion. In: HOFF, H. et al. (Ed.): *Muskel und Psyche*, pp 187-98. Basel-New York (1964)
106. GUIDOTTI, A. et al.: An Endogenous Protein modulates the Affinity of GABA an Benzodiazepine Receptors in Rat Brain. *Nature* 275: 553-55 (1978)
107. GUILLEN, J.C.: Prémédication par le Clorazépate dipotassique en milieu cardio-chirurgical. *Marseille Medical* 112: 1-3 (1975)
108. GUTHY, H. et al.: Die Behandlung des Zielsymptoms Angst bei Neurosen, abnormen Erlebnisreaktionen, neuro-vegetativen psychosomatischen Störungen und Depressionen. *Arzneim. Forsch.* 21: 1095-97 (1971)
109. GUZ, I. et al.: The Therapeutic Effect of Lorazepam in psychotic Patients treated with Haloperidol: A double-blind Study. *Curr. Ther. Res.* 14: 767-74 (1973)
110. H. F.: Benzodiazepin-Rezeptoren und ihre Liganden. (Science-Feature). *Praxis-Kurier* 45/1982
111. H. K.: Natürliche Analoga für Benzodiazepine? Bericht über: STEPHENSON, F.A., OLSEN, R.W.: 66. Jahrestagung der Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB), New Orleans, 15. bis 23. April 1982. *Praxis-Kurier* 19/1982
112. H. V.: Benzodiazepine gegen Angst und Erregung. Deutsche Erstaufführung des Films "Benzodiazepine - ihre Wirkung am Rezeptor", Medica, Düsseldorf, 17. bis 20. November 1982. *Praxis-Kurier*, Heft 22, S. 35 (1983)
113. H. W.: Von der Molekularbiologie zur klinischen Anwendung. Zur Geschichte der Benzodiazepine. Bericht über Vorträge und Diskussionsbemerkungen auf einer Expertentagung über Benzodiazepine im Rahmen des III. Weltkongresses für Biologische Psychiatrie, Stockholm 1. bis 2. Juli 1981. *Praxis-Kurier* 9/1982
114. HASSE, H.E. et al.: Notfallsituationen bei jugendlichen Drogenkonsumenten. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 96: 449-53 (1971)
115. HAASE, H.J., LINDE, O.K.: Therapeutische Aspekte zur Anwendung von Benzodiazepinen als Tranquilizer. *Psycho* 4/81 (Sonderdruck)

116. HAEFELY, W.E. et al.: Possible Involvement of GABA in the Central Action of Benzodiazepines. In: COSTA, E., GREENGARD, P. (Ed.): Mechanism of Action of Benzodiazepines. Congr. Dec. 1974, Puerto Rico. Adv. Biochem. Psychopharmacol. 14: 131 ff. (1975)
117. HAEFELY, W. et al.: In: COSTA, E., GREENGARD, P. (Ed.): Mechanism of Action of Benzodiazepines, pp 131-51. Raven Press, New York (1975)
118. HAEFELY, W.E.: Synaptic Pharmacology of Barbiturates and Benzodiazepines. Agents and Actions 7: 353 ff (1977)
119. HAEFELY, W.E.: In: LIPTON et al. (Ed.). p 1359. Raven Press, New York (1978)
120. HAEFELY, W.E.: Behavioral and Neuropharmacological Aspects of Drugs Used in Anxiety and Related States, pp 1359-74. In: Psychopharmacology - A Generation of Progress. Ed. LIPTON, M.A. et al. Raven Press, New York (1978)
121. HAEFELY, W., MÖHLER, H.: So wirken Benzodiazepine. Ein Blick hinter die Kulissen der Roche-Forschung. Sonderdruck aus dem Roche-Magazin Nr. 8/1979. Basel
122. HAIDER, I.: Evaluation of a new Tranquilizer -- Wy 4036 -- in the Treatment of Anxiety. Br. J. Psychiatry 119: 597-98 (1972)
123. HAIDER, I.: A comparative Trial of Lorazepam and Diazepam. Br. J. Psychiatry 119: 599-600 (1972)
124. HARE, S.A.: Oral pre-anaesthetic Medication with a new Benzodiazepine Hypnotic. S. Afr. Med. J. 47: 109-11 (1973)
125. HARRIS, P.G.: Patient Acceptance as a Factor in the Effectiveness of Treatment: An open Assessment of Potassium Clorazepate ('Tranxene') and Lorazepam in Anxiety. Curr. Med. Res. Opin. 2: 664-68 (1975)
126. HASLET and DUNDEE: Studies of Drugs given before Anaesthesia. Brit. J. Anaesth. 40: 250 ff (1968)
127. HERDEN, H. N., LAWIN, P.: Anästhesie-Fibel. Stuttgart (1973)
128. HERVIER, P. et al.: Essai clinique du 4306-CB en prémédication (150 cas). Anesth. Analg. Réan. 25: 79-88 (1969)
129. HESS, W.R., BRÜGGER, M.: Helvet. Physiol. Acta 1: 33 ff (1943)
130. HESS, W.R.: Helvet. Physiol. Acta. Suppl. IV (1947)

131. HESS, W.R.: Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems. Basel (1948)
132. HESS, W.R.: Das Zwischenhirn. Basel (1949)
133. HEYER, G.R.: Grenzfragen des Nerven- und Seelenlebens. In: Das körperlich-seelische Zusammenwirken in den Lebensvorgängen, p. 65 ff. München: Lehmann (1925)
134. HEYFELDER: Die Versuche mit dem Schwefeläther und die daraus gewonnenen Resultate in der chirurgischen Klinik zu Erlangen. Erlangen (1847)
135. HERZOG, H.: Atmung und Emotion. In: HOFF, H. et al. (Ed.): Muskel und Psyche, pp 237-53. Basel-New York (1964)
136. HICKAM, J.B. et al.: Cardiovascular Reactions to Emotional Stimuli. Effect on the Cardiac Output, Arteriovenous Oxygen Difference, Arterial Pressure, and Peripheral Resistance. J. Clin. Invest. 27: 290-98 (1947)
137. HILTON, S.M., ZBRŹYNA, A.W.: J. Physiol. 165: 160 ff (1963)
138. HILTON, S.M.: In: EDHOLM, O.G., BACHARACH, A.L. (Ed.): The Physiology of Human Survival, p. 464. Academic Press, London-New York (1965)
139. HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie. Stuttgart (1962)
140. HOFF, H.: Muskel und Psyche. Basel-New York (1974)
141. HOFFMEISTER, F.: Zur Pharmakologie der Benzo- und Thienodiazepine. In: Das ärztliche Gespräch. Gegenwärtiger Wissenstand der Anwendung von Benzo- und Thienodiazepinen. Symposium der Troponwerke am 10. und 11. Oktober 1980 in München. Frankfurt (1982)
142. HOLMBERG, G., LIVSTEDT, B.: Clinical Evaluation of a new Benzodiazepine Derivate, Chorzepate. Arzneim. Forsch. 22: 916-19 (1972)
143. HOLMGREN, S.: Clinical Evaluation of Chlorazepate, a new Ataractic. Nord. Psykiatr. Tidsskr. 27: 40-44 (1973)
144. HRBEK, J. et al.: Acute Effect of Medazepam (15 mg), Oxazepam (20 mg) and Diazepam (10 mg) on Verbal Associations. Act. Nerv. Super (Praha) 13: 203-4 (1972)
145. HUMMEL, P., PLETSCHER, A.: Neuropharmakologische Betrachtungen über Schlafinduktion. Praxis 53: 1366 ff (1964)
146. HUSSAR, D.A.: New Drugs of 1972. Am. J. Pharm. 145: 5-16 (1973)

147. ISHII, S., MATSUOKA, K.: Clinical Studies on D-58SI, a Benzo-diazepine Derivative, for Pre-surgery Sedation. Assessment by the Double-blind Method. Jap. J. Anesthesiol. 21: 539-45 (1973)
148. ITIL, T.M. et al.: Therapeutic Trials and EEG Investigations with SCH-12,679 in Behaviorally Disturbed Adolescents. Curr. Ther. Res. 14: 136-50 (1972)
149. ITIL, T.M., SALETU, B.: Neurophysiologische Untersuchungsmethoden in der Psychopharmakologie. Nervenarzt 44: 65-71 (1973)
150. ITIL, T.M. et al.: Anxiolytic Profile and Bioavailability of Clorazepate Dipotassium based on quantitative Pharmacoelectroencephalography. Agrup. odontol. Cap. fed. (B. Aires) 14: 203-12 (1974)
151. ITIL, T.M. et al.: Digital Computer analyzed Sleep Electroencephalogram (Sleep Prints) in Predicting Anxiolytic Properties of Clorazepate dipotassium (Tranxene). Curr. Ther. Res. 14: 415-27 (1973)
152. ITIL, T. et al.: SCH-12,041, a new Anti-anxiety Agent. (Quantitative Pharmacoelectroencephalography and Clinical Trials). Behav. Neuropsychiatry 4: 15-24 (1973)
153. ITIL, T.M. et al.: Clinical and Computerized EEG Effects of U-31,920, a new Anxiolytic. Curr. Ther. Res. 16: 642-54 (1974)
154. IVERSEN, S.D.: Animal Models of Anxiety and Benzodiazepine Actions. Arzneim. Forsch. 30: 862-68 (1980)
155. JAMES, M., FISHER, A.: Nitrazepam as a Premedication in Minor Surgery. An Assessment. Anaesthesia 25: 365-67 (1970)
156. JEAL, D.E.: Chlorazepate for Premedication (Letter). Br. J. Anaesth. 51: 263 (1979)
157. JÜRGENSEN, H.: Premedicinering med diazepam, Valium^R. Jämförelse med placebo i en dubbel-blind-undersökning. Nord. Med. 72: 1395-98 (1964)
158. JOVANOVIĆ, U.J.: Schlaf und Traum. Stuttgart (1974)
159. JUHLIN, L., OPITZ, B.: Clinical Trial of Dipotassium chlorazepate, a new Benzodiazepine Derivative. Nord. Psykiatr. Tidsskr. 27: 35-39 (1973)
160. KAINDL, F.: EKG und Emotion. In: HOFF, H. et al. (Ed.): Muskel und Psyche, pp 178-79. Basel-New York (1964)

161. KASICH, A.M.: Chlorazepate Dipotassium in the Treatment of Anxiety associated with Chronic Gastrointestinal Disease. *Curr. Ther. Res.* 15: 83-91 (1973)
162. KEIGHLEY, M.R.B. et al.: *Brit. Med. J.* 281: 829-31 (1980)
163. KELLER, A.D.: *Amer. J. Physiol.* 100: 576 ff (1932)
164. KIELHOLZ, P., PÜLDINGER, W.: Die Bedeutung der Tranquilizer in der Depressionsbehandlung. (Aus der Praxis.) *Deutsches Ärzteblatt* 78: 84-86 (1981)
165. KILLIAN, H., WEESE, H.: Die Narkose. Ein Lehr- und Handbuch. Stuttgart (1954)
166. KIMURA, K. et al.: Objektive Evaluation of a new Minor Tranquilizer D-40 TA as Pre-anesthetic Medication -- with Adrenal Cortex Function as an Indicator. *Jap. J. Anesthesiol.* 22: 802-8 (1974)
167. KLOTZ, U.: Pharmakologie, Toxikologie und Abhängigkeitspotential der Benzodiazepine. *Deutsches Ärzteblatt* 78: 2227-34 (1981)
168. KLÜVER, H., BUCY, D.C.: Preliminary Analysis of the Temporal Lobe in Monkeys. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 42: 979 ff (1939)
169. KONZETT, H.: Grundlagen der therapeutischen Wirkung von Psychopharmaka. In: Kranksein in seiner organischen und psychischen Dimension. Symposium der Psychiatrischen- und Nervenlinik der Universität Hamburg, vom 17. bis 18. Mai 1968. Vorsitz: Prof. Dr. med. Dr. jur. h.c. Hans Bürger Prinz. Grenzach (1968)
170. --- Kranksein in seiner organischen und psychischen Dimension. Symposium der Psychiatrischen und Nervenlinik der Universität Hamburg, vom 17. bis 18. Mai 1968. Vorsitz: Prof. Dr. med. Dr. jur. Hans Bürger-Prinz, Hamburg. Grenzach (1968)
171. KUGLER, J. et al. (Hrsg.): Vegetative Fehlregulationen. Stuttgart (1974)
172. KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Stuttgart (1978)
173. LAMBERT, P.A., BOUCHARDY, M.: Etude de la forme injectable du clorazépate dipotassique en milieu psychiatrique. *J. Med. Lyon* 52: 763-71 (1972)
174. LAPIERRE, Y.D.: Clinical and Physiological Assessment of Chlorazepate, Diazepam and Placebo in Anxious Neurotics. *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.* 11: 315-22 (1976)

175. LAST, G.: Therapeutische Erfahrungen mit Tranxilium.
Zeitschrift für Therapie, Heft 6/1972, S. 364-372,
Sonderdruck
176. LEHRL, S.: Ein Kurztest zur Intelligenzmessung: der MWT.
In: H.H. WIECK (Hrsg.): Klinische Psychopathometrie.
Konstanz (1972)
177. LEHRL, S., GALLWITZ, A.: Erlanger Depressionsskala EDS.
VLESS-Test. Erlangen (1977)
178. LENZ, H.: Die Angst im EKG. In: HOFF, H. et al. (Ed.):
Muskel und Psyche, pp 184-86. Basel-New York (1964)
179. LEUBE, H., HÜFFKES, H.: Erfahrungen mit dem neuen Tranquili-
zer Wy 4036 (Lorazepam) auf dem psychiatrisch-neuro-
logischen Fachgebiet und im Rahmen der Inneren Me-
dizin. Arzneim. Forsch. 21: 1098-102 (1971)
180. LEUTNER, V.: Aus der Schlafszene '79. Splitter zur Physio-
logie und Pharmakologie eines aktuellen Problems.
Pharmazeutische Zeitung, Heft 35/1979, S. 1681-87.
Sonderdruck
181. LINFORD, W.: New Horizons in Psychopharmacology. Proc. R.
Soc. Med. 65: 813-18 (1973)
182. LUTZ, H.: Diazepam zur Operationsvorbereitung. Der Anästhe-
sist 15: 43 ff (1966)
183. MACLEAN, P.D.: Psychosomatic Disease and the Visceral Brain,
Recent Developments on the Papez Theory of Emotion.
Psychosom. Med. 2: 338 ff (1949)
184. MACLEAN, P.D.: Some Psychiatric Implications of Physiologi-
cal Studies on Frontotemporal Portion of Limbic
System (Visceral Brain). Electroenceph. Clin. Neuro-
physiol. 4: 407-18 (1952)
185. MACNAIR, A.L.: Benzodiazepines: Use, Overuse, Misuses, Abuse?
Lancet 1: 1245 (1973)
186. MAGNUS, R.V.: Once-a-day Potassium clorazepate in Anxiety.
Br. J. Clin. Pract. 27: 449-52 (1974)
187. MAGNUS, R.V. et al.: Clorazepate: Double-blind Crossover Com-
parison of a single nightly Dose with Diazepam thrice
daily in Anxiety. Dis. Nerv. Syst. 38: 819-21 (1978)
188. MALAUAUD, A., REBOUILLAT, M.: Essai de prémédication par le
4396-CB injectable (a propos de 316 observations).
Anesth. Analg. (Paris) 28: 247-53 (1971)
189. MARJERRISON, G. et al.: Comparative Psychophysiological and
Mood Effects of Diazepam and Dipotassium Clorazepate.
Biol. Psychiatry 7: 31-41 (1974)

190. MCGHIE, R.L. et al.: Anxiety States in Family Practice: An Evaluation of the Need for Antidepressant as well as Anxiolytic Therapy. *J. Int. Med. Res.* 5: 354-58 (1978)
191. MCLEOD, W.R. et al.: Trials of RD 5-3350 and Diazepam for Anxiety Symptoms. *Clin. Pharmacol. Ther.* 11: 856-61 (1971)
192. MEARES, R. et al.: A clinical Comparison of two Non-barbiturate Hypnotics, Mogadan and Mandrax. *Med. J. Aust.* 1: 266-68 (1972)
193. --- Mechanismen der Entstehung von Angst. *Süddeutsche Zeitung* Nr. 54, S. 27 (1980)
194. MELLONI, G.F. et al.: Studio clinico sull' uso del SB 5833 (Camazepam) in medicina generale. *Minerva Med.* 65: 3063-70 (1974)
195. MEUSERT, W.: Behandlungsergebnisse mit Tavor (Lorazepam) bei psychosomatischen Störungen. Befundauswertung mittels Patientenfragebogen und Testskala. *Fortschr. Med.* 91: Suppl. 1197-205 (1974)
196. MICHEL, H.: Prémédication laparoscopique par le Tranxène. (Resultats cliniques à propos de 88 observations.) *Méd. Int.* 8: 147-48 (1973)
197. MIELKE, D.H. et al.: Clorazepate dipotassium (Tranxene): A controlled Evaluation in Alcoholic Patients after Withdrawal. *Curr. Ther. Res.* 19: 506-11 (1976)
198. MIGAZAKI, M. et al. (Ed.): Anaesthesiology. Proceedings of the Fifth World Congress of Anaesthesiologists. Kyoto, September 19-23, 1972. *Excerpta Medica Amsterdam* (1973)
199. MILLER, R.R.: A Guide to the Use of Hypnotic Drugs. *Med. Times* 107: 28-35 (1979)
200. MIZUGUCHI, I.: Methods to evaluate preoperative Anxiety and the Degree of Sedation. *Jap. Journal Anesth.* 20: 708-714 (1971)
201. MÖHLER, H., OKADA, I.: Properties of 3H-diazepam binding to Benzodiazepine Receptors in the Rat Cerebral Cortex. *Life Sciences* 20: 2101 ff (1977 a)
202. MÖHLER, H., OKADA, I.: Benzodiazepine Receptor: Demonstration in the Central Nervous System. *Science* 198: 849-51 (1977 b)

203. MORUZZI, G., MAGOUN, H.W.: Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1: 455 ff (1949)
204. NAGY, G.: A Contribution to the Theoretical and Practical Problems of Analgesia. Ther. Hung. 22: 6-12 (1974)
205. NAKAZAWA, Y. et al.: Individual Variations in the Effects of Flurazepam, Clorazepate, L-Dopa and Thyreotropin-releasing Hormone on REM Sleep in Man. Psychopharmacology (Berlin) 60: 203-6 (1979)
206. NANIVADEKAR, A.S. et al.: A Multicenter Investigation of Lorazepam in Anxiety Neurosis. Curr. Ther. Res. 15: 500-7 (1973)
207. v. NATZMER, G.: Weisheit der Welt. Eine Geschichte der Philosophie. Berlin-Darmstadt-Wien (1962)
208. NICHOLSON, A.N. et al.: Effect of N-Desmethyldiazepam (Nordiazepam) and a Precursor, Potassium clorazepate, on Sleep in Man. Br. J. Clin. Pharmacol. 3: 429-38 (1977)
209. NORRIS, W., WALLACE, P.G.: Wy 4036 (Lorazepam): A Study of its Use in Premedication. Br. J. Anaesth. 43: 785-89 (1971)
210. NOTTER, A.: Intérêt d'une nouvelle benzo-diazépine (Médazépam) en gynécologie-obstétrique (a propos de 30 observations). Lyon Med. 225: 767-71 (1971)
211. NOUAILLE, J.M., MORIN, A.: Utilisation du clorazépate dipotassique dans un service d'urgence chirurgicale. Lyon Méditerranée Médical, n^o 8, S. 3-7, 1973. Sonderdruck
212. OCHS, H.R.: Benzodiazepine. Orientierungshilfe für eine wachsende Stoffklasse: pharmakologische und pharmakodynamische Eigenschaften. Med. Welt 33: 1091-95 (1982)
213. --- Op-Vorbereitung: "Kleine Psychotherapie" könnte postoperative Störungen reduzieren. Medical Tribune Kongreßbericht. Medical Tribune 46/1980
214. ORMEA, F., MAZZONIS, E.: Ricerche preliminari clinico-psicologiche su di un nuovo derivato benzodiazepinico (Nobrium) in dermatologia. G. Ital. Dermatol. 45: 325-39 (1971)
215. OSWALD, W.P.: Die Psychometrie als Methode zur Prüfung von Arzneimitteln. Sandorama 5/1979, S. 4-9
216. OSWALD, W.P.: Das Nürnberger-Alters-Inventar NAI als psychometrische Methode der klinischen Pharmakologie. Aus dem 7. Rothenburger Gespräch vom 6. und 7. Nov. 1980, Sonderdruck Sandoz (1981)

217. OTA, K.Y. et al.: A clinical Trial of SCH-12041 with Chronic Alcoholic Patients. *Curr. Ther. Res.* 13: 463-68 (1972)
218. OTA, K.Y. et al.: SCH-12041 in the Treatment of acute schizophrenic Patients. *Curr. Ther. Res.* 15: 327-32 (1973)
219. PAPEZ, J.W.A.: A proposed Mechanism of Emotion. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chic.) 38: 725 ff (1937)
220. PARK, S. et al.: A clinical Trial of a Benzodiazepine (SCH 12679) in acute Schizophrenic Patients. *Curr. Ther. Res.* 14: 298-302 (1972)
221. PARNES, L.R.: *Amer. Practit.* 11: 585 ff (1960)
222. PASINI, E.: Anwendung von Nobrium in der ambulanten Behandlung. Doppelblindversuch. *Münch. Med. Wochenschr.* 114: 1214-15 (1973)
223. PASINI, E.: Etude en double-aveugle sur l'emploi du Médazepam en thérapeutique ambulatoire. *Cah. Med.* 13: 456-57 (1973)
224. PATRICK, M.F., MCGARRY, M.B.: A Double-blind Study of Diazepam, Droperidol and Meperidine as Premedication in Children. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 17: 157-65 (1970)
225. PAUCHANT, M., BERNARD, J.M.: Etude clinique d'un nouveau psychotrope anxiolytique: le RO 05-4556. A propos de 30 cas. *Lille Med.* 15: 153-59 (1970)
226. PAYMASTER, N.J.: Lorazepam (Wy 4036) as a Pre-operative Medication. *Anaesthesia* 28: 521-26 (1973)
227. PETERS, U.H.: Wörterbuch der Psychiatrie und medizinischen Psychologie. München-Berlin-Wien (1971)
228. PFALZ, C.R.: Pilotstudie mit injizierbarem Dikaliumchlorazepat (Tranxilium Injizierbar) als Prämedikation bei HNO-Eingriffen unter örtlicher Betäubung. Sonderdruck der MACK-MIDY Arzneimittel GmbH, München (1980)
229. PFLÜGER, H.: Kurzlehrbuch der modernen Anästhesie. Stuttgart (1966)
230. PILLSBURY, D.M.: *Dermatology* (1956) p. 1215 ff
231. PÜLDINGER, W.: *Kompodium der Psychopharmakotherapie.* Basel (1975)
232. POIRET, C. et al.: Intéet du clorazépat dipotassique en obstétrique. *Lille med.* 17: Suppl. 7, 1481-82 (1973)

233. POKORNY, J.: Anxiolyse in der Anästhesiologie. Präoperative Tranxiliumgabe. *Ärztl. Praxis* 27: 11-13 (1975)
234. POLAINO-LORENTE, A., GONZALES CAJAL, J.: Consideraciones psiquiatriconeurológicas en relación con el síndrome de Creutzfeldt-Jakob. (A propósito de un caso). *Actas lus. esp. neurol. psiquiatr.* 7: 87-96 (1979)
235. POPE, F.E.: Should we put Benzodiazepines in our Drinking Water? *Hawaii Med. J.* 32: 323-24 (1974)
236. POWELL, W.F., COMER, W.H.: Controlled Comparison of Lorazepam and Pentobarbital as Hypnotics for Presurgical Patients. *Anesth. Analg. (Cleve.)* 52: 267-71 (1973)
237. PRETTNER, H.: Psychopharmaka in der Hand des Hausarztes. Bericht über: Vorträge und Diskussionsbemerkungen auf dem 33. Therapiekongreß, Karlsruhe, 29. Aug. bis 3. Sept. 1981. *Selecta* 44/1981, S. 3146-52
238. REINDELL, H. et al.: Kreislaufregulation. Stuttgart (1955)
239. RICCA, J.J.: Clorazepate Dipotassium in Anxiety: A Clinical Trial with Diazepam and Placebo Controls. *J. Clin. Pharmacol* 12: 286-90 (1972)
240. ROBIN, A. et al.: Clinical and Biochemical Comparison of Clorazepate and Diazepam. *Psychol. Med.* 4: 388-92 (1974)
241. RÜGHEIMER, E., HEITMANN, D. (Hrsg.): Die Neuroleptanalgesie. Bilanz einer Methode. NLA-Workshop Bad Reichenhall, Januar 1974. Stuttgart (1975)
242. RÜGHEIMER, E. (Hrsg.): Kongreßbericht der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Wiederbelebungs vom 2. bis 5. Oktober 1974 in Erlangen. Erlangen (1975)
243. RUSSEK, H.J.: Role of Heredity, Diet, and Emotional Stress in Coronary Heart Disease. *J. Amer. Med. Ass.* 171: 503-08 (1959)
244. S. H.: Ein neues Benzodiazepin-Schlafmittel in Sicht: Rasch und Sicher in Morpheus' Arme. Bericht über: Vorträge auf dem 1. Internationalen Schlaf-Symposium über Midazolam, St. Moritz, 25. und 26. Juni 1981. *Selecta* 3/1982
245. S.H.: Auf welche Weise wirken die Benzodiazepine? (Thema der Woche.) *Praxis-Kurier*, Heft 18/1982
246. SALETU, B. et al.: Somatosensory Evoked Potential: An objective Indicator of the Therapy Efficiency of a new psychotropic Drug, Clorazepate Dipotassium (Tranxene). *Curr. Ther. Res.* 14: 428-41 (1973)

247. SAMBROOKS, J.E. et al.: Assessment of the Effect of Flurazepam and Nitrazepam on Visuo-motor Performance using an Automated Assessment Technique. Acta Psychiatr. Scand. 48: 443-54 (1972)
248. SCETTLE, G.: Krankheiten des Wohlstandes. Dtsch. Med. Wschr. 87: 1221-27 (1962)
249. SCHIPPERGES, H.: 5000 Jahre Chirurgie. Stuttgart (1967)
250. --- Schlafmittel, Tranquillantien, Sedativa und Neuroleptika. Abgrenzung der Indikationen. Dtsch. Med. J. 23: 108-11 (1972)
251. SCHNEIDER, H. et al.: The Lennox Syndromes. A Clinical Study of 40 Children. Eur. Neurol. 4: 289-300 (1971)
252. SCHNEIDER, K.: Klinische Psychopathologie. Stuttgart (1973)
253. SCHÜFFEL, W., SCHAUMBURG, C.: Tranquilizers in the Treatment of the Cardiac Neurotic Patient and the subsequent Alteration of Complaints. Psychother. Psychosom. 18: 307-12 (1972)
254. SCHULTE, W., TÖLLE, R.: Psychiatrie. Berlin-Heidelberg-New York (1971)
255. SCHURZ, J.: Vom Bilsenkraut zum LSD. Stuttgart (1969)
256. SELYE, H.: The Stress of Life. New York (1956)
257. SHAY, H. et al.: Gastric Secretory Response to Emotional Stress in a Case of Duodenal Ulcer: A Consideration of a Possible Mechanism Involved. J. Appl. Physiol. 12: 461-67 (1958)
258. SILVERSTONE, J.T. et al.: The Controlled Evaluation of a new Tranquillizing Drug Medazepam in the Treatment of Anxiety. Br. J. Clin. Pract. 25: 172-74 (1971)
259. SKUBELLA, U. et al.: Benzodiazepines in Anaesthesiology: A double-blind Study of their Use as Premedication the Night before Operation. Vortrag auf dem Europäischen Kongreß für Anästhesiologie vom 4. bis 8.9.71 in Paris. Pers. Mitteilung
260. SKUBELLA, U. et al.: Abendliche Prämedikation mit Dikaliumchlorazepat in der Anästhesiologie - Doppelblindstudie gegen Diazepam und Placebo. Anästh. Intensivther. Notfallmed. 16: 327-332 (1981)
261. SKUPIN, G., FRANZKE, H.G.: Tranxilium 20 (Dikalium-Chlorazepat) als 24-Stunden-Tranquilizer. Med. Welt 26: 956-59 (1975)

262. SKUPIN, G., FRANZKE, H.G.: Die Stellung von Dikalium-Chlorazepat (Tranxilium) in der Therapie psychovegetativer Syndrome. Med. Klin. 70: 1279-83 (1976)
263. SMITH, J.R. et al.: Automated sleep EEG Analysis applied to the Evaluation of Drugs: Illustration by Study of Clorazepate Dipotassium. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 41: 587-94 (1977)
264. SOLLECITO, A. et al.: Su di un nuovo preparato ad attività a antalgico-sedativa ed ansiolitica in manifestazioni di interesse internistico. Ricerca clinica controllata "double-blind". Minerva Med. 68: 243-48 (1977)
265. SOLOMON, K.: Benzodiazepines and Neurotic Anxiety. Critique. N.Y. State J. Med. 76: 2156-64 (1977)
266. STEVENSON, J.P. et al.: Circulatory Dynamics before and after Exercise in Subjects with and without structural Heart Disease during Anxiety and Relaxation. J. Clin. Invest. 28: 1534-43 (1949)
267. SUGERMAN, A.A. et al.: Comparison of Prazepam and Placebo in the Treatment of convalescing Narcotic Addicts. J. Clin. Pharmacol. 11: 383-87 (1971)
268. --- Tacitin and Nobrium: New Drugs for Anxiety. Drug Ther. Bull. 9: 93-4 (1972)
269. TARROW, A.B.: Basic Sciences in Anesthesiology. San Antonio, Texas (1966)
270. THORWALD, J.: Das Jahrhundert der Chirurgen. Stuttgart (1972)
271. T LLE, R.: Akute Angstreaktion. Notfall im Bereitschaftsdienst. Deutsches Ärzteblatt 75: 67-68 (1978)
272. --- Tranxilium^R 5, Tranxilium^R 10. Tages-Tranquilizer mit ausgeprägt anxiolytischer Wirkung. Wiss. Dokumentation der MACK-MIDY Arzneimittel GmbH. München (1980)
273. --- Tranxilium^R 20. 24-Stunden-Tranquilizer. Wiss. Dokumentation der MACK-MIDY Arzneimittel GmbH. München (1980)
274. --- Tranxilium^R Injizierbar 100 mg. Injizierbares Benzodiazepinpr parat mit schneller und ausgeprägt anxiolytisch-ataraktischer Wirksamkeit. Klinisch-wissenschaftliche Dokumentation. MACK-MIDY Arzneimittel GmbH. München (1981)
275. --- Two more Benzodiazepines: Clorazepate and Flurazepam. Drug. Ther. Bull. 12: 35-6 (1975)
276. --- Valium Roche. Merkblatt der Hoffmann-La Roche AG. Grenzach-Wyhlen (1980)

277. --- Valium Roche in der Anästhesiologie. Dokumentation der Hoffmann-La Roche AG. Grenzach-Wyhlen (1980)
278. VOEGTLIN, W.L.: Management of Functional Gastrointestinal Disorders with Diazepam. Appl. Ther. 6: 801-05 (1964)
279. --- Von der Emotion zur Läsion. Grundlegende Betrachtungen zur Physiologie und Pathophysiologie psychophysischer Korrelationen unter Einschluß therapeutischer Aspekte Grenzach/Baden (1968)
280. VORBERG, G.: Erfahrungen mit einem neuen Anxiolytikum in der Allgemeinpraxis. Z. Allgemeinmed. 48: 909-10 (197)
281. WALLIS, T.D. et al.: Single Daily Dose Treatment of Anxiety with Clobazepam or Dipotassium Clorazepate. Br. J. Clin. Pharmacol. 7: Suppl. 1 123S-127S (1979)
282. WECHSLER, D.: The Measurement and Appraisal of Adult Intelligence. Baltimore (1958)
283. WEISS, E., ENGLISH, O.S.: Psychosomatic Medicine. Philadelphia - London (1949)
284. WHEATLEY, D.: Benzodiazepines and Anxiety States. Proc. R. Soc. Med. 66: 255-56 (1973)
285. WHEATLEY, D.: Clorazepate in the Management of Coronary Disease. Psychosomatics 20: 198-9 (1979)
286. WICK, E.: Kreislaufuntersuchungen an Studenten unter emotionalen Belastungen. In: FELLINGER, K. (Ed.): Funktion abläufe unter emotionalen Belastungen, pp 94-102. Basel-New York (1964)
287. WIECK, H.H. (Hrsg.): Klinische Psychopathometrie. Konstanz (1972)
288. WIECK, H.H. et al. (Hrsg.): Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie. Ein kurzgefaßtes Lehrbuch für Medizinstudierende und Ärzte. Stuttgart (1973)
289. WIECK, H.H. (Hrsg.): Angewandte Psychopathometrie. Erstes Symposium über Angewandte Psychopathometrie in Erlangen am 21. und 22. September 1973. Düsseldorf (1973)
290. WIECK, H.H.: Probleme der psychischen Führung des chirurgischen Patienten: Angst-Befindens.Diagramme. Med. Welt 26: 849-855 (1975)
291. WIECK, H.H., GALSTER, J.V.: Psychopathometrische Untersuchungen. In: Ciba Revue, Zur Qualifizierung und Quantifizierung der Angst. Seite 8. Basel (1976)

292. WIERSUM, J.: Chlorazepate Dipotassium in Anxiety. Curr. Ther. Res. 14: 442-448 (1972)
293. WILSON, J., ELLIS, F.R.: Oral Premedication with Lorazepam (Ativan): A Comparison with Heptabarbitalone (Medomin) and Diazepam (Valium). Br.J. Anaesth. 45: 738-44 (1973)
294. WOLF, S., WOLFF, H.G.: Life Stress an Bodily Disease. Baltimore (1951)
295. v. ZERSSEN, D. et al.: Die Befindlichkeitsskala (B-5) - ein einfaches Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeitsstörungen. Arzneim. Forsch. 20: 915 ff (1970)
296. v. ZERSSEN, D.: Die Beschwerden-Lista als Test. Therapie-woche 21: 1908-1920 (1971)
297. v. ZERSSEN, D.: Die Beschwerden-Liste. Manual. München (1975)
298. v. ZERSSEN, D.: Die Befindlichkeitsskala. Manual. Weinheim (1976)
299. ZINK, J. (Hrsg.): Das Alte Testament. Stuttgart (1967)
300. ZUNG, W.W.: The Differentiation of Anxiety and Depressive Disorders: A psychopharmacological Approach. Psychosomatics 14: 362-66 (1974)
301. --- Zur Klinik der Überdosierung von Psychopharmaka. Zur Analytik der Tranquilizer. Zur Biotransformation der Tranquilizer. Sonderdruck aus: Index der Psychopharmaka. Roche Basel (1971).

11. ABBILDUNGSNACHWEIS

Die Abbildungen sowie Tabellen entstammen, soweit nicht selbst erstellt, nachfolgenden Veröffentlichungen:

- DELAY, J., PICHOT, P.: Medizinische Psychologie (70): Abb. 1
- Von der Emotion zur Läsion. Grundlegende Betrachtungen zur Physiologie und Pathophysiologie psychophysischer Korrelationen unter Einschluß therapeutischer Aspekte (279): Abb. 2 bis 11
- PÜLDINGER, W.: Kompendium der Psychopharmakotherapie (231): Abb. 12, 15, 16 sowie Tab. 1 bis 3
- Kranksein in seiner organischen und psychischen Dimension (170): Abb. 13 und 14
- Valium Roche. Merkblatt (276): Abb. 17 bis 19
- Tranxilium^R 5, Tranxilium^R 10 (272): Abb. 21 und 24
- Tranxilium^R 20 (273): Abb. 20
- Tranxilium^R Injizierbar 100 mg (274): Abb. 22 und 23
- KLOTZ, U.: Pharmakologie, Toxikologie und Abhängigkeitspotential der Benzodiazepine (176): Abb. 25 sowie Tab. 4
- KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie (172): Abb. 26
- HAEFELY, W., MÖHLER, H.: (121): So wirken die Benzodiazepine (121): Abb. 27 bis 32
- BRAESTRUP, C., NIELSEN, M.: Benzodiazepine Receptors (43): Abb. 33
- HOFFMEISTER, F.: Zur Pharmakologie der Benzo-Thienodiazepine (141): Abb. 34 und 35

An dieser Stelle möchte ich es auch nicht versäumen, meinem Freund, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Martin Brandl, Oberarzt am Institut für Anästhesiologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, für seine freundliche Hilfe bei der Erstellung der Studie herzlich zu danken.

12. STATISTISCHER ANHANG

Die statistische Auswertung anhand unserer Unterlagen erfolgte durch die ANFOMED GmbH., Marloffstein.

Die Auswertungskriterien sind bei den Ergebnissen aufgeführt.



ANALYSE FUER * ANGST * USZ 1

ANZAHL GUELTIGER FAELLE 120

GRUPPE 1	40	NORM. RANGSUMME	51,650
GRUPPE 2	40	NORM. RANGSUMME	62,313
GRUPPE 3	40	NORM. RANGSUMME	67,527

MATRIX DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-10.662	-15.887
2	10.662	0.0	-5.225
3	15.887	5.225	0.0

MATRIX DER KRIT. BRUECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-1.379	-2.055
2	1.379	0.0	-0.676
3	2.055	0.676	0.0

UC > 2.39, α = 5%



LYSE FUER * ANGST * USZ 2

ANL GUELTIGER FAELLE 116

PPE 1	38	NORM. RANGSUMME	46.198
PPE 2	39	NORM. RANGSUMME	55.013
PPE 3	39	NORM. RANGSUMME	62.269

RIX DER KONTRASTE DC

PPE	1	2	3
1	0.0	-8.855	-16.111
2	8.855	0.0	-7.256
3	16.111	7.256	0.0

RIX DER KRIT. BRUECHE UC

PPE	1	2	3
1	0.0	-1.162	-2.115
2	1.162	0.0	-0.939
3	2.115	0.939	0.0

UC > 2.39, α = 5%



ANALYSE FUER * ANGST * USZ 3

ANZAHL GUELTIGER FAELE 116

GRUPPE 1	39	NORM, RANGSUMME	42.808
GRUPPE 2	37	NORM, RANGSUMME	55.662
GRUPPE 3	40	NORM, RANGSUMME	64.975

MATRIX DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-12.854	-22.167
2	12.854	0.0	-9.313
3	22.167	9.313	0.0

MATRIX DER KRIT. BRUECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-1.677	-2.949
2	1.677	0.0	-1.222
3	2.949	1.222	0.0

UC > 2.39, α = 5%



ANALYSE PUEB * ERREGUNG * USZ 1

ZAHL GUELTIGER FAELE 120

GRUPPE 1	40	NORM. RANGSUMME	54.513
GRUPPE 2	40	NORM. RANGSUMME	62.000
GRUPPE 3	40	NORM. RANGSUMME	64.987

TRIX DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-7.487	-10.473
2	7.487	0.0	-2.987
3	10.473	2.987	0.0

TRIX DER KRIT. BRUECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-0.968	-1.353
2	0.968	0.0	-0.386
3	1.353	0.386	0.0



ANALYSE FÜR • ERREGUNG • USZ 2

ANZAHL GÜLTIGER FÄLLE 116

GRUPPE 1	38	NORM. RANGSUMME	47,013
GRUPPE 2	39	NORM. RANGSUMME	52,474
GRUPPE 3	39	NORM. RANGSUMME	63,974

MATRIX DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-5.461	-16.961
2	5.461	0.0	-11.500
3	16.961	11.500	0.0

MATRIX DER KRIT. BRUECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-0.717	-2.227
2	0.717	0.0	-1.520
3	2.227	1.520	0.0

UC > 2.39, $\alpha = 5\%$



ANALYSE FUER • ERREGUNG • USZ 3

ANZAHL GUELTIGER FAELE 116

GRUPPE 1	39	NORM. RANGSUMME	43,628
GRUPPE 2	37	NORM. RANGSUMME	54,905
GRUPPE 3	40	NORM. RANGSUMME	64,875

MATRIX DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-11.277	-21.247
2	11.277	0.0	-9.970
3	21.247	9.970	0.0

MATRIX DER KRIT. BRUECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-1.472	-2.828
2	1.472	0.0	-1.309
3	2.828	1.309	0.0

UC > 2.39, $\alpha = 5\%$



ANALYSE FUER * AGGRESSION * USZ 1

ANZAHL GUELTIGER FAELE 120

GRUPPE 1	40	NORM. RANGSUMME	56.825
GRUPPE 2	40	NORM. RANGSUMME	64.213
GRUPPE 3	40	NORM. RANGSUMME	60.463

MATRIX DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-7.388	-3.638
2	7.388	0.0	3.750
3	3.638	-3.750	0.0

MATRIX DER KRIT. BRUECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-1.025	-0.505
2	1.025	0.0	0.520
3	0.505	-0.520	0.0

UC > 2.39, α = 5%



ANALYSE FUER * AGGRESSION * USZ 2

ZAHL GUELTIGER FAELLE 116

GRUPPE 1	38	NORM. RANGSUMME	50,776
GRUPPE 2	39	NORM. RANGSUMME	55,692
GRUPPE 3	39	NORM. RANGSUMME	57,090

MATRIX DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-4.916	-6.313
2	4.916	0.0	-1.397
3	6.313	1.397	0.0

MATRIX DER KRIT. BRUECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-0.690	-0.886
2	0.690	0.0	-0.197
3	0.886	0.197	0.0

UC $\geq$ 2.39, α = 5%



ANALYSE FUER * AGGRESSION * USZ 3

ANZAHL GUELTIGER PAELLE 116

GRUPPE 1	39	NORM. RANGSUMME	52.615
GRUPPE 2	37	NORM. RANGSUMME	51.081
GRUPPE 3	40	NORM. RANGSUMME	59.650

MATRIX DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	1.534	-7.035
2	-1.534	0.0	-8.569
3	7.035	8.569	0.0

MATRIX DER KRIT. BRUECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	0.215	-1.003
2	-0.215	0.0	-1.206
3	1.003	1.206	0.0

UC > 2.39, $\alpha = 5\%$



ANALYSE FUER * ANGST-ERREG-AGGR * USZ 1

ZAHL GUELTIGER FAELE 120

GRUPPE 1	40	NORM. RANGSUMME	52,450
GRUPPE 2	40	NORM. RANGSUMME	63,650
GRUPPE 3	40	NORM. RANGSUMME	65,400

ATRIX DER KONTRASTE DC

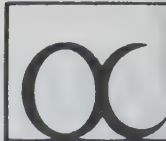
GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-11.200	-12.950
2	11.200	0.0	-1.750
3	12.950	1.750	0.0

ATRIX DER KRIT. BRUECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-1.442	-1.668
2	1.442	0.0	-0.225
3	1.668	0.225	0.0

DE STOMP 2.95

UC > 2.39, α = 5%



ANALYSE FUHR * ANGST-ERREG-AGGR * USZ 2

ANZAHL GUELTIGER FAELE 116

GRUPPE 1	38	NORM. RANGSUMME	53.079
GRUPPE 2	39	NORM. RANGSUMME	56.949
GRUPPE 3	39	NORM. RANGSUMME	65.333

MATRIX DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-3.870	-12.234
2	3.870	0.0	-8.345
3	12.234	8.385	0.0

MATRIX DER KRIT. BRUECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-0.506	-1.601
2	0.506	0.0	-1.103
3	1.601	1.103	0.0

UC > 2.39, α = 5%



ANALYSE PUEB * ANGST-ERREG-AGGR * USZ 9

ANZAHL GUELTIGER FAELE 116

GRUPPE 1	39	NORM. RANGSUMME	46.436
GRUPPE 2	37	NORM. RANGSUMME	63.189
GRUPPE 3	40	NORM. RANGSUMME	65.925

MATRIX DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-16.753	-19.489
2	16.753	0.0	-2.736
3	19.489	2.736	0.0

MATRIX DER KRIT. BRUECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-2.174	-2.579
2	2.174	0.0	-0.357
3	2.579	0.357	0.0

UC > 2.39, α = 5%



LAENGSSCHNITTVERGLEICHE

ANALYSE FUER * ANGST

* GRUPPE TRANXILIMUM

STATIST. N = 38

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

83.50 72.00 72.50

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0 11.50 11.00

-11.50 0.0 -0.50

-11.00 0.50 0.0

ANALYSE FUER * ANGST

* GRUPPE DIAZEPAM

STATIST. N = 37

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

84.00 60.00 78.00

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0 24.00 6.00

-24.00 0.0 -18.00

-6.00 18.00 0.0

ANALYSE FUER * ANGST

* GRUPPE PLACEBO

STATIST. N = 39

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

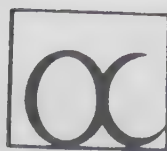
83.50 69.00 81.50

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0 14.50 2.00

-14.50 0.0 -12.50

-2.00 12.50 0.0



LAENGSSCHNITTVERGLEICHE

ANALYSE FUER * ERREGUNG

* GRUPPE TRANXILIMUM

STATIST. N = 38

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

91.00 65.00 72.00

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0 26.00 19.00

-26.00 0.0 -7.00

-19.00 7.00 0.0

ANALYSE FUER * ERREGUNG

* GRUPPE DIAZEPAM

STATIST. N = 37

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

86.00 58.50 77.50

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0 27.50 8.50

-27.50 0.0 -19.00

-8.50 19.00 0.0

ANALYSE FUER * ERREGUNG

* GRUPPE PLACEBO

STATIST. N = 39

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

83.50 67.50 83.00

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0 16.00 0.50

-16.00 0.0 -15.50

-0.50 15.50 0.0



LAENGSSCHNITTVERGLEICHE

ANALYSE FUER * AGGRESSION * GRUPPE TRANXILUM

STATIST. N = 38

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

74.00 74.50 79.50

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0 -0.50 -5.50

0.50 0.0 -5.00

5.50 5.00 0.0

ANALYSE FUER * AGGRESSION * GRUPPE DIAZEPAM

STATIST. N = 37

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

74.50 73.00 74.50

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0 1.50 0.0

-1.50 0.0 -1.50

0.0 1.50 0.0

ANALYSE FUER * AGGRESSION * GRUPPE PLACEBO

STATIST. N = 39

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

73.00 77.00 84.00

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0 -4.00 -11.00

4.00 0.0 -7.00

7.00 7.00 0.0



LAENGSSCHNITTVERGLEICHE

ANALYSE FUER * ANGST-ERREGUNG-AGGRESSION * GRUPPE TRANXILIMUM

STATIST. N = 38

USZ	1	2	3
RANGSUMMEN			
	91.00	65.50	71.50
MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN			
	0.0	25.50	19.50
	-25.50	0.0	-6.00
	-19.50	6.00	0.0

ANALYSE FUER * ANGST-ERREGUNG-AGGRESSION * GRUPPE DIAZEPAM

STATIST. N = 37

USZ	1	2	3
RANGSUMMEN			
	85.00	58.50	78.50
MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN			
	0.0	26.50	6.50
	-26.50	0.0	-20.00
	-6.50	20.00	0.0

ANALYSE FUER * ANGST-ERREGUNG-AGGRESSION * GRUPPE PLACEBO

STATIST. N = 39

USZ	1	2	3
RANGSUMMEN			
	84.50	64.00	85.50
MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN			
	0.0	20.50	-1.00
	-20.50	0.0	-21.50
	1.00	21.50	0.0



ANALYSE FUER * EDS - FAKTOR 1 * USZ 1

ANZAHL GUELTIGER FAELE 115

GRUPPE 1	38	NORM. RANGSUMME	47.132
GRUPPE 2	38	NORM. RANGSUMME	60.750
GRUPPE 3	39	NORM. RANGSUMME	54.269

MATRIX DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-13.618	-7.138
2	13.618	0.0	6.481
3	7.138	-6.481	0.0

MATRIX DER KRIT. BRUECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-1.791	-0.945
2	1.791	0.0	0.838
3	0.945	-0.838	0.0

UC > 2.39, α = 5%



ANALYSE PUEB * EDS - FAKTOR 1 * USZ 2

ANZAHL GUELTIGER FAELE 114

GRUPPE 1	37	NORM. RANGSUMME	43.000
GRUPPE 2	39	NORM. RANGSUMME	64.077
GRUPPE 3	38	NORM. RANGSUMME	50.132

WERTUNG DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-21.077	-7.132
2	21.077	0.0	13.945
3	7.132	-13.945	0.0

WERTUNG DER KRIT. BRUECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-2.813	-0.946
2	2.813	0.0	1.874
3	0.946	-1.874	0.0

UC > 2.39, $\alpha = 5\%$



ANALYSE FUER * EDS - FAKTOR 1 * USZ 3

ANZAHL GUELTIGER FAELE 113

GRUPPE 1	38	NORM. RANGSUMME	39.342
GRUPPE 2	37	NORM. RANGSUMME	60.486
GRUPPE 3	38	NORM. RANGSUMME	53.816

MATRIX DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-21.144	-14.674
2	21.144	0.0	6.671
3	14.674	-6.671	0.0

MATRIX DER KRIT. BRAECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-2.826	-1.948
2	2.826	0.0	0.892
3	1.948	-0.892	0.0

UC > 2.39, α = 5%



ANALYSE PUEB * EDS - FAKTOR 2 * USZ 1

ZAHL GUELTIGER FAELE 115

UPPE 1	38	NORM. RANGSUMME	49.724
UPPE 2	38	NORM. RANGSUMME	62.105
UPPE 3	39	NORM. RANGSUMME	50.423

TRIX DER KONTRASTE DC

UPPE	1	2	3
1	0.0	-12.382	-0.699
2	12.382	0.0	11.692
3	0.699	-11.682	0.0

TRIX DER KRIT. BRUECHE UC

UPPE	1	2	3
1	0.0	-1.656	-0.094
2	1.656	0.0	1.573
3	0.094	-1.573	0.0



ANALYSE FUER * EDS - FAKTOR 2 * USZ 2

ANZAHL GUELTIGER FAELE 114

GRUPPE 1	37	NORM. RANGSUMME	42,554
GRUPPE 2	39	NORM. RANGSUMME	61,346
GRUPPE 3	38	NORM. RANGSUMME	53,368

MATRIX DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-18.792	-10.814
2	18.792	0.0	7.978
3	10.814	-7.978	0.0

MATRIX DER KRIT. BRUECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-2.526	-1.445
2	2.526	0.0	1.080
3	1.445	-1.080	0.0

UC > 2.39, α = 5%



ANALYSE FUER * EDS - FAKTOR 2 * USZ 3

ANZAHL GUELTIGER FAELE 113

RUPPE 1	38	NORM. RANGSUMME	41.526
RUPPE 2	37	NORM. RANGSUMME	59.473
RUPPE 3	38	NORM. RANGSUMME	52.618

MATRIX DER KONTRASTE DC

RUPPE	1	2	3
1	0.0	-17.947	-11.092
2	17.947	0.0	6.855
3	11.092	-6.855	0.0

MATRIX DER KRIT. BRUECHE UC

RUPPE	1	2	3
1	0.0	-2.413	-1.501
2	2.413	0.0	0.922
3	1.501	-0.922	0.0

UC > 2.39, $\alpha = 5\%$



ANALYSE FUER * EDS - GESAMT * USZ 1

ANZAHL QUELTIGER FAELLE 115

GRUPPE 1	38	NORM. RANGSUMME	46.500
GRUPPE 2	38	NORM. RANGSUMME	62.079
GRUPPE 3	39	NORM. RANGSUMME	53.590

MATRIX DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-15.579	-7.090
2	15.579	0.0	8.489
3	7.090	-8.489	0.0

MATRIX DER KRIT. BRUECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-2.041	-0.933
2	2.041	0.0	1.120
3	0.933	-1.120	0.0

UC > 2.39, α = 5%



ANALYSE FUR * EDS - GESAMT * USZ 2

ANZAHL GUELTIGER FAELE 114

GRUPPE 1	37	NORM. RANGSUMME	40.865
GRUPPE 2	39	NORM. RANGSUMME	65.141
GRUPPE 3	38	NORM. RANGSUMME	51.118

MATRIX DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-24.276	-10.254
2	24.276	0.0	14.023
3	10.254	-14.023	0.0

MATRIX DER KRIT. BRUECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-3.215	-1.349
2	3.215	0.0	1.870
3	1.349	-1.870	0.0

UC > 2.39, $\alpha = 5\%$



ANALYSE PWR * EDS - GESAMT * USZ 3

ANZAHL GUELTIGER FAELE 113

GRUPPE 1	38	NORM. RANGSUMME	38.105
GRUPPE 2	37	NORM. RANGSUMME	61.919
GRUPPE 3	38	NORM. RANGSUMME	53.658

MATRIX DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-23.814	-15.553
2	23.814	0.0	8.261
3	15.553	-8.261	0.0

MATRIX DER KRIT. BRUECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-3.161	-2.078
2	3.161	0.0	1.097
3	2.078	-1.097	0.0

UC > 2.39, α = 5%



LAENGSSCHNITTVERGLEICHE

ANALYSE FUER * EDS FAKTOR 1

* GRUPPE TRANXILUM

STATIST. N = 37

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

85.00 70.50 66.50

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0 14.50 18.50

-14.50 0.0 4.00

-18.50 -4.00 0.0

ANALYSE FUER * EDS FAKTOR 1

* GRUPPE DIAZEPAM

STATIST. N = 36

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

76.50 71.00 68.50

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0 5.50 8.00

-5.50 0.0 2.50

-8.00 -2.50 0.0

ANALYSE FUER * EDS FAKTOR 1

* GRUPPE PLACEBO

STATIST. N = 37

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

78.50 65.50 78.00

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0 13.00 0.50

-13.00 0.0 -12.50

-0.50 12.50 0.0



LAENGSSCHNITTVERGLEICHE

ANALYSE FUER * EDS FAKTOR 2 * GRUPPE TRANXILIUM

STATIST. N = 37

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

74.00 70.50 77.50

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0 3.50 -3.50

-3.50 0.0 -7.00

3.50 7.00 0.0

ANALYSE FUER * EDS FAKTOR 2 * GRUPPE DIAZEPAM

STATIST. N = 36

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

68.50 76.50 71.00

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0 -8.00 -2.50

8.00 0.0 5.50

2.50 -5.50 0.0

ANALYSE FUER * EDS FAKTOR 2 * GRUPPE PLACEBO

STATIST. N = 37

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

69.00 76.00 77.00

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0 -7.00 -8.00

7.00 0.0 -1.00

8.00 1.00 0.0



LAENGSSCHNITTVERGLEICHE

ANALYSE FUER * EDS GESAMT

* GRUPPE TRANXILUM

STATIST. N = 37

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

82.50 70.50 69.00

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0 12.00 13.50

-12.00 0.0 1.50

-13.50 -1.50 0.0

ANALYSE FUER * EDS GESAMT

* GRUPPE DIAZEPAM

STATIST. N = 36

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

74.50 71.50 70.00

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0 3.00 4.50

-3.00 0.0 1.50

-4.50 -1.50 0.0

ANALYSE FUER * EDS GESAMT

* GRUPPE PLACEBO

STATIST. N = 37

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

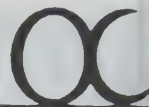
77.50 68.00 76.50

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0 9.50 1.00

-9.50 0.0 -8.50

-1.00 8.50 0.0



ANALYSE PGR = SVF - GESAMT • USZ 1

ANZAHL GÜLTIGER FÄLLE 116

GRUPPE 1	38	NORM. RANGSUMME	47.013
GRUPPE 2	39	NORM. RANGSUMME	63.872
GRUPPE 3	39	NORM. RANGSUMME	55.474

MATRIX DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-16.859	-8.461
2	16.859	0.0	8.397
3	8.461	-8.397	0.0

MATRIX DER KRIT. BRUECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-2.216	-1.112
2	2.216	0.0	1.111
3	1.112	-1.111	0.0

UC > 2.39, α = 5%



Befindlichkeitsskala

ANALYSE FUER * SVF - GESAMT * USZ 2

ANZAHL GUELTIGER FAELE 113

GRUPPE 1	37	NORM. RANGSUMME	39.757
GRUPPE 2	39	NORM. RANGSUMME	58.128
GRUPPE 3	37	NORM. RANGSUMME	55.135

MATRIX DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-18.371	-15.378
2	18.371	0.0	2.993
3	15.378	-2.993	0.0

MATRIX DER KRIT. BRUECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-2.480	-2.049
2	2.480	0.0	0.404
3	2.049	-0.404	0.0

UC > 2.39, $\alpha = 5\%$



Befindlichkeitskala

ANALYSE FÜR * SVF - GESAMT * USZ 3

ANZAHL GÜLTIGER FÄLLE 112

GRUPPE 1	38	NORM, RANGSUMME	37.632
GRUPPE 2	36	NORM, RANGSUMME	56.764
GRUPPE 3	38	NORM, RANGSUMME	55.039

MATRIX DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-19.132	-17.408
2	19.132	0.0	1.724
3	17.408	-1.724	0.0

MATRIX DER KRIT. BRUCHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-2.554	-2.356
2	2.554	0.0	0.230
3	2.356	-0.230	0.0

UC > 2.39, $\alpha = 5\%$



LAENGSSCHNITTVERGLEICHE

ANALYSE FUER * SVF GESAMT * GRUPPE TRANXILIMUM
 STATIST. N = 37 Befindlichkeitskala

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

83.50 64.50 74.00

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0	19.00	9.50
-19.00	0.0	-9.50
-9.50	9.50	0.0

ANALYSE FUER * SVF GESAMT * GRUPPE DIAZEPAM
 STATIST. N = 36

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

85.00 60.50 70.50

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0	24.50	14.50
-24.50	0.0	-10.00
-14.50	10.00	0.0

ANALYSE FUER * SVF GESAMT * GRUPPE PLACEBO
 STATIST. N = 36

USZ 1 2 3

RANGSUMMEN

72.50 66.00 77.50

MATRIX DER RANGSUMMENDIFFERENZEN

0.0	6.50	-5.00
-6.50	0.0	-11.50



Sind Sie schnell und ruhig eingeschlafen?

COUNT		G		COUNT		G	
ROW PCT	TRANXILI	DIAZEPAM	PLAZEBO	ROW PCT	TRANXILI	DIAZEPAM	PLAZEBO
TOT PCT	1.1	2.1	3.1	TOT PCT	1.1	2.1	3.1
1.	32	26	20	78			
ja	41.0	33.3	25.6	60.4			
	84.2	72.2	50.0				
	28.1	22.8	17.5				
2.	6	10	20	36			
nein	6.7	27.8	55.6	31.6			
	5.8	27.8	50.0				
	5.3	8.6	17.5				
COLUMN TOTAL	38	36	40	114			
	33.3	31.6	35.1	100.0			

CHI SQUARE = 10.9711 WITH 2 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.0043
 CRAMER'S V = 0.3072
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.29551
 NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 6



Sind Sie schnell und ruhig eingeschlafen?

COLP	RCW PC	COL PC	TOT PC	IR "XILI DIAZEA"	COL	TOTAL
1.	32	20	1.1	2.1	58	78.4
ja	34.2	72.2				
	32	35.1				
2.	6	10	1.1	1.6	16	21.6
nein	37.5	62.5				
	5.3	27.8				
	3.1	13.5				
COLP	38	36			74	100.0
TOT	70	40.6				

CHANCE = 0.05
(DEGREES OF FREEDOM) = 0.9407
WITH 1 DEGREE OF FREEDOM: SIGNIFICANCE = 0.3322

[illegible]

5014. - Bl. 7:131. - 2011.



Haben Sie durchgeschlafen?

COUNT		G			ROW TOTAL
ROW PCT	COL PCT	1.1	2.1	3.1	
1.	1	22	8	9	39
ja	1	56.4	20.5	23.1	33.9
	1	56.4	22.2	22.5	
	1	19.1	7.0	7.8	
2.	1	17	28	31	76
nein	1	22.4	36.8	40.8	66.1
	1	43.6	77.8	77.5	
	1	14.8	24.3	27.0	
COLUMN		39	36	40	115
TOTAL		33.9	31.3	34.8	100.0

CHI SQUARE = 13.30729 WITH 2 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.0013
 CRAMER'S V = 0.34043
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.32226
 NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 5



COUNT				ROW				COL				TOTAL			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I				I			
I				I				I							



Haben Sie lange wachgelegen?

COUNT	ROW PCT	COL PCT	ROW TOTAL
1	14.8	25.9	58.3
ja	3.5	6.2	14.2
2	35	27	86
nein	89.7	79.4	76.1
COLUM:	39	34	113
TOTAL	34.5	30.1	100.0



Sind Sie leicht wieder eingeschlafen?

COUNT					
ROW	PCT	ITRANXILI	PIAZEPAM	PLAZEDD	ROW
TOTAL	PCT	TUM			TOTAL
1.	1	21	1	3.1	3.1
	1	33.9	1	25	16
ja	1	87.5	1	83.3	1
	1	23.9	1	28.4	1
2.	1	3	1	5	18
nein	1	11.5	1	19.2	1
	1	2.5	1	16.7	1
	1	3.4	1	5.7	1
	1		1		1
COLUMN	24	30	34	34	88
TOTAL	27.3	34.1	38.6	100.0	

CHI SQUARE = 14.68058 WITH 2 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.0006
 CRAMER'S V = 0.40844
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.37812

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 32



Sind Sie leicht wieder eingeschlafen?

C			
COUNT	TRAXIL	DIAZEPAM	ROW TOTAL
COL PCT IUM			
TOT PCT	1.1	2.1	
1.	21	25	46
	45.7	54.3	85.2
ja	87.5	83.3	
	38.9	46.3	
2.	3	5	8
	37.5	62.5	14.8
nein	2.5	16.7	
	5.6	9.3	
COLUM.	24	30	54
TOTAL	44.4	55.6	100.0

CORRECTED CHI SQUARE = 0.00183 WITH 1 DEGREE OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.9658
 PHI = 0.0582
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.05818
 NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 26



Haben Sie lange genug geschlafen?

		G			
COUNT	I				
ROW PCT	ITRANXILI	DIAZEPAM	PLAZEBO	ROW	
COL PCT	IUM			TOTAL	
TOT PCT	I	1.1	2.1	3.1	

1.	I	32	26	23	81
	I	39.5	32.1	28.4	71.7
ja	I	82.1	76.5	57.5	
	I	28.3	23.0	20.4	

2.	I	7	8	17	32
	I	21.9	25.0	53.1	28.3
nein	I	17.9	23.5	42.5	
	I	6.2	7.1	15.0	

COLUMN		39	34	40	113
TOTAL		34.5	30.1	35.4	100.0

CHI SQUARE = 6.41315 WITH 2 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.0402
 PEARSON'S V = 0.23823
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.23174

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 7



Haben Sie lange genug geschlafen?

COUNT		C		DIAZEPAM		ROW PCT	COL PCT	TOTAL
1	2	1	2	1	2			
1	32	1	26	1	58			
ja	55.2	1	44.8	1	79.5			
2	82.1	1	76.5	1				
nein	3.8	1	35.0	1				
3	7	1	8	1	15			
nein	6.7	1	53.3	1	20.5			
4	7.9	1	23.5	1				
5	3.6	1	11.0	1				
TOTAL		39	34	73				
		53.4	46.6	100.0				

CORRECTED CHI SQUARE = 0.08809 WITH 1 DEGREE OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.7655
 PHI = 0.06890
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.06873
 NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 7

Haben Sie tief geschlafen?

G

COUNT	I					
ROW PCT	TRANXIL	DIAZEPAM	PLAZEBO			ROW
COL PCT	IUM					TOTAL
TOT PCT	1.1	2.1	3.1			
1.	32	21	25			78
	41.0	26.9	32.1			69.0
ja	82.1	61.8	62.5			
	28.3	18.6	22.1			
2.	7	13	15			35
	20.0	37.1	42.9			31.0
nein	17.9	38.2	37.5			
	6.2	11.5	13.3			
COLUMN	39	34	40			113
TOTAL	34.5	30.1	35.4			100.0

HI SQUARE = 4.73010 WITH 2 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.09

LAHLER'S V = 0.20460

CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.20044

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 7



Haben Sie tief geschlafen?

COUNT	ROW PCT	COL PCT	TOT PCT	1-RACILI DIAZEPAM	ROW TOTAL
1.	32	21	39.6	2.1	53
ja	60.4	61.8	28.8	1.1	72.6
2.	7	13	65.0	1.1	20
nein	35.0	38.2	17.8	1.1	27.4
CONCLU:	39	34	46.6	1.1	73
TOTAL	53.4		100.0		

CORRECTED CHI SQUARE = 2.80750
PHI = 0.22693
CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.22127
NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 7
WITH 1 DEGREE OF FREEDOM
SIGNIFICANCE = 0.0938

22



COUNT		TRANXILI DIAZEPAM PLAZEBO			ROW TOTAL
ROW PCT	COL PCT	TUM			
TOT PCT		1.1	2.1	3.1	
0.	13	9	9	31	
ganz ausgeschlafen	41.9	29.0	29.0	27.0	
	33.3	25.0	22.5		
	11.3	7.8	7.8		
1.	22	23	17	62	
zieml. ausgeschlafen	35.5	37.1	27.4	53.9	
	56.4	63.9	42.5		
	19.1	20.0	14.8		
2.	3	4	9	16	
zieml. unausgeschl.	18.8	25.0	56.3	13.9	
	7.7	11.1	22.5		
	2.6	3.5	7.8		
3.	1	0	5	6	
nicht ausgeschl.	16.7	0.0	83.3	5.2	
	2.6	0.0	12.5		
	0.9	0.0	4.3		
COLUMN TOTAL	39	36	40	115	
	33.9	31.3	34.8	100.0	

SQUARE = 12.48860 WITH 6 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.0519
 PEARSON'S V = 0.23302
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.31298
 PER OF MISSING OBSERVATIONS = 5



		COUNT					
		ROW PCT	TRANXILI	DIAZEPAM	PLAZEBD	ROW	
		COL PCT	IUM			TOTAL	
		TOT PCT	1.1	2.1	3.1		
ganz erholt	0.	I	11	3	4	I	18
		I	61.1	16.7	22.2	I	15.7
		I	28.2	8.3	10.0	I	
		I	9.6	2.6	3.5	I	
zieml. erholt	1.	I	21	26	25	I	72
		I	29.2	36.1	34.7	I	62.6
		I	53.8	72.2	62.5	I	
		I	18.3	22.6	21.7	I	
zieml. erschöpft	2.	I	7	6	9	I	22
		I	31.8	27.3	40.7	I	19.1
		I	17.9	16.7	22.5	I	
		I	6.1	5.2	7.8	I	
sehr erschöpft	3.	I	0	1	2	I	3
		I	0.0	33.3	66.7	I	2.6
		I	0.0	2.8	5.0	I	
		I	0.0	0.9	1.7	I	
COLUMN			39	36	40		115
TOTAL			33.9	31.3	34.8		100.0

CHI SQUARE = 9.26274 WITH 6 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.1593

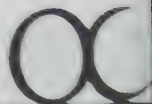
AMLER'S V = 0.20068

CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.27302

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 5

ANFOMED

206



		G			
COUNT		I			
ROW	PCT	TRANXILI	DIAZEPAN	PLAZEBO	ROW
COL	PCT	IUM			TOTAL
TOT	PCT	1.	2.	3.	
25	0.	12	6	7	25
		48.0	24.0	28.0	21.7
ganz ausgeruht		30.8	16.7	17.5	
		10.4	5.2	6.1	
	1.	22	28	18	68
		32.4	41.2	26.5	59.1
zieml. ausgeruht		56.4	77.8	45.0	
		19.1	24.3	15.7	
	2.	3	1	11	15
		20.0	6.7	73.3	13.0
zieml. unausgeruht		7.7	2.8	27.5	
		2.6	0.9	9.6	
	3.	2	1	4	7
		28.6	14.3	57.1	6.1
) nicht ausgeruht		5.1	2.8	10.0	
		1.7	0.9	3.3	
CJLUMN		39	36	40	115
TOTAL		33.9	31.3	34.8	100.0

CHI SQUARE = 17.6276 WITH 6 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.0

CRAMER'S V = 0.27680

CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.36453

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 5



COUNT					
ROW	PCT	TRANXILIT	DIAZEPAM	PLAZEBO	ROW TOTAL
COL	PCT	TUM			
TOT	PCT	1.1	2.1	3.1	
0.		13	5	6	24
		54.2	20.8	25.0	21.1
gesamt munter		33.3	14.3	15.0	
		11.4	4.4	5.3	
1.		19	21	21	61
		31.1	34.4	34.4	53.3
		48.7	60.0	52.5	
gesamt munter		16.7	18.4	18.4	
2.		7	8	10	25
		28.0	32.0	40.0	21.9
gesamt zerschla-		17.9	22.9	25.0	
gen		6.1	7.0	8.8	
3.		0	1	3	4
		0.0	25.0	75.0	3.3
gesamt zerschla-		0.0	2.9	7.5	
gen		0.0	0.9	2.6	
COLUMN		39	35	40	114
TOTAL		34.2	30.7	35.1	100.0

SQUARED = 0.39600 WITH 6 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.2105
 FISHER'S V = 0.19190
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.26191

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 6

COUNT		C			ROW TOTAL
ROW	PCT	TRANXILI	DIAZEPAM	PLAZEBO	
COL	PCT	IUM			
TOT	PCT	1.1	2.1	3.1	
		-----	-----	-----	
sehr aktiv	0.	1	0	0	1
		100.0	0.0	0.0	0.9
		2.6	0.0	0.0	
		0.9	0.0	0.0	
		-----	-----	-----	
zieml. aktiv	1.	24	20	22	66
		36.4	30.3	33.3	57.9
		61.5	57.1	55.0	
		21.1	17.5	19.3	
		-----	-----	-----	
zieml. träge	2.	13	15	16	44
		29.5	34.1	36.4	38.6
		33.3	42.9	40.0	
		11.4	13.2	14.0	
		-----	-----	-----	
sehr träge	3.	1	0	2	3
		33.3	0.0	66.7	2.6
		2.6	0.0	5.0	
		0.9	0.0	1.8	
		-----	-----	-----	
COLUMN		39	35	40	114
TOTAL		34.2	30.7	35.1	100.0

CHI SQUARE = 4.31312 WITH 6 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.

CRAMER'S V = 0.13754

CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.19093

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 6



		G			
COUNT	I				
ROW PCT	TRANXILI	DIAZEPAM	PLAZEBO		ROW
COL PCT	IUM				TOTAL
TOT PCT	1. I	2. I	3. I		
	-----	-----	-----		
0.	7	2	4		13
	53.8	15.4	30.8		11.3
sehr frisch	17.9	5.6	10.0		
	6.1	1.7	3.5		
	-----	-----	-----		
1.	22	23	22		67
	32.8	34.3	32.8		58.3
zieml. frisch	56.4	63.9	55.0		
	19.1	20.0	19.1		
	-----	-----	-----		
2.	10	11	13		34
	29.4	32.4	38.2		29.6
zieml. matt	25.6	30.6	32.5		
	8.7	9.6	11.3		
	-----	-----	-----		
3.	0	0	1		1
	0.0	0.0	100.0		0.9
	0.0	0.0	2.5		
sehr matt	0.0	0.0	0.9		
	-----	-----	-----		
COLUMN	39	36	40		115
TOTAL	33.9	31.3	34.8		100.0

CHI SQUARE = 5.13402 WITH 6 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.5267

FISHER'S V = 0.14940

AGENCY COEFFICIENT = 0.20673

PERCENT OF MISSING OBSERVATIONS = 5

ANALYSE FUER * SCHLAFQUALITAET GESAMT

ANZAHL GUELTIGER FAELE 115

GRUPPE 1	39	NORM, RANGSUMME	49.179
GRUPPE 2	36	NORM, RANGSUMME	58.111
GRUPPE 3	40	NORM, RANGSUMME	66.500

MATRIX DER KONTRASTE DC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-8.932	-17.321
2	8.932	0.0	-8.349
3	17.321	8.349	0.0

MATRIX DER KRIT. BRUECHE UC

GRUPPE	1	2	3
1	0.0	-1.172	-2.335
2	1.172	0.0	-1.108
3	2.335	1.108	0.0

UC > 2.39, $\alpha = 5\%$

ANFOMED

211



FILE NONAME (CREATION DATE = 04JCT77)

***** C R O S S T A B U L A T I O N O F
 OO ORGAN DECLEITKANK. BY G

		G				
		COUNT				ROW
		ROW PCT	ITRANK	20 DIAZEPAM	PLACED	TOTAL
		CUL PCT				
		TOT PCT	1.1	2.1	3.1	
OO	NEIN	1.	I 19 I	I 26 I	I 21 I	66
			I 28.8 I	I 39.4 I	I 31.8 I	59.5
			I 52.8 I	I 68.4 I	I 56.8 I	
			I 17.1 I	I 23.4 I	I 18.7 I	
JA	2.		I 17 I	I 12 I	I 16 I	45
			I 37.8 I	I 26.7 I	I 35.6 I	40.5
			I 47.2 I	I 31.6 I	I 43.2 I	
			I 15.3 I	I 10.8 I	I 14.4 I	
COLUMN		36	38	37	111	
TOTAL		32.4	34.2	33.3	100.0	

CHI SQUARE = 2.04490 WITH 2 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.
 CRAMER'S V = 0.13573
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.13450

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 9

ANFOMED

212



FILE NONAME (CREATION DATE = 04OCT79)

***** CROSS TABULATION *****
 VP VORBEHANDL. PSYCHOPHARM: BY G

		G					
		COUNT				ROW TOTAL	
		ROW PCT	TRANX 20	DIAZEPAM	PLACEBO		
		COL PCT					
		TOT PCT	1.1	2.1	3.1		
VP	NEIN	1.	31	32	31	94	
			33.0	34.0	33.0	82.5	
			79.5	86.5	81.6		
			27.2	28.1	27.2		
	JA	2.	8	5	7	20	
			40.0	25.0	35.0	17.5	
			20.5	13.5	18.4		
			7.0	4.4	6.1		
		COLUMN TOTAL		39	37	38	114
				34.2	32.5	33.3	100.0

CHI SQUARE = 0.67332 WITH 2 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE =
 CRAMER'S V = 0.07685
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.07663

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 6



ANFOMED

FILE NONAME (CREATION DATE = 04OCT79)

***** CROSS TABULATION OF
NW NEBEINWIRKUNGEN BY G

		G					
		COUNT					
		ROW PCT	TRANX 20 DIAZEPAM PLACEBO				ROW
		COL PCT					TOTAL
		TOT PCT	1.1	2.1	3.1		
NEIN	1.	I	36	35	37	I	108
		I	33.3	32.4	34.3	I	95.6
		I	94.7	94.6	97.4	I	
		I	31.9	31.0	32.7	I	
JA	2.	I	2	2	1	I	5
		I	40.0	40.0	20.0	I	4.4
		I	5.3	5.4	2.6	I	
		I	1.8	1.8	0.9	I	
COLUMN			38	37	38		113
TOTAL			33.6	32.7	33.6		100.0

CHI SQUARE = 0.43623 WITH 2 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.804
RAHMER'S V = 0.06213
CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.06201

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 7



ANFOMED

FILE NONAME (CREATION DATE = 04/01/79)

***** CROSS TABULATION OF
 AN1 ANAESTHESIC CHIL. BY G

		G						
		COUNT				ROW		
		PCT	1	2	3	TOTAL		
		CUL PCT	1	2	3			
		TOT PCT	1.1	2.1	3.1			
AN1	1.							
			4	5	7	16		
			25.0	31.3	43.8	14.0		
			10.8	13.2	17.7			
NEIN			3.5	4.4	6.1			
JA	2.		33	33	32	98		
			33.7	33.7	32.7	86.0		
			87.2	86.8	82.1			
			28.9	28.9	28.1			
				COLUMN	37	38	39	114
				TOTAL	32.5	33.3	34.2	100.0

CHI SQUARE = 0.83814 WITH 2 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE =

CRAMER'S V = 0.08574

CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.08543

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 6



FILE NONAME (CREATION DATE = 04NOV79)

***** CROSS TABULATION OF
ANZ ANAESTHESIC VERL. BY G

		G							
		COUNT						ROW	
		PCT						TOTAL	
		CUL PCT							
		TOT PCT							
		1.1							
		2.1							
		3.1							

ANZ	1.	I	5	I	3	I	4	I	
		I	41.7	I	25.0	I	33.3	I	
		I	13.5	I	8.1	I	10.8	I	
		I	4.5	I	2.7	I	3.6	I	

NEIN	2.	I	32	I	34	I	33	I	
		I	32.3	I	34.3	I	33.3	I	
		I	86.5	I	91.9	I	89.2	I	
		I	28.8	I	30.6	I	29.7	I	

JA		COLUMNS							
		TOTAL							
		37						111	
		33.3						100.0	

CHI SQUARE = 0.56061 WITH 2 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.75

CRAMER'S V = 0.07107

CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.07089

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 9

ANFOMED

216



***** C R D S S T A B U L A T I O N O F *****
 AS1
 CONTROLLING FOR., Allgemeinsymptome: Angstgeföhle
 U
 VALUE = ... 1. USZ

6					
COUNT	ROW PCT	COL PCT	TOT PCT	ROW TOTAL	COL TOTAL
1.	24	1	25	18	67
BESCHWERDEFREI	35.8	37.3	37.3	26.9	55.8
	60.0	62.5	62.5	45.0	
	20.0	20.8	20.8	15.0	
2.	11	13	13	13	37
LEICHT	29.7	35.1	35.1	35.1	30.8
	27.5	32.5	32.5	32.5	
	9.2	10.8	10.8	10.8	
3.	5	2	2	6	13
MAESSIG	38.5	15.4	15.4	46.2	10.8
	12.5	5.0	5.0	15.0	
	4.2	1.7	1.7	5.0	
4.	0	0	0	3	3
SCHWER	0.0	0.0	0.0	100.0	2.5
	0.0	0.0	0.0	7.5	
	0.0	0.0	0.0	2.5	
COLUMN TOTAL	33.3	33.3	40	40	120
TOTAL	33.3	33.3	33.3	33.3	100.0

CHI SQUARE = 9.40958 WITH 6 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.1474
 CRAMER'S V = 0.19095
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.27085

ANFOMED



***** C R D S S T A B U L A T I O N O F *****
 AS1 CONTROLLING FOR.. Allgemeinsymptome: Angstgeföhle BY G
 U ***** VALUE = 2. USZ *****

G		COUNT				ROW			
		TRAUX 20 DIAZEPAM PLACEBO				TOTAL			
AS1	COL PCT	1.1	2.1	3.1		1.1	2.1	3.1	
BESCHWERDEFREI	1.	30	31	24	85	35.3	36.5	28.2	72.6
		78.9	79.5	60.0					
		25.6	26.5	20.5					
LEICHT	2.	5	7	7	19	13.2	17.9	17.5	16.2
		26.3	36.8	36.8					
		4.3	6.0	6.0					
MAESSIG	3.	3	1	6	10	3.0	10.0	60.0	8.5
		7.9	2.6	15.0					
		2.6	0.9	5.1					
SCHWER	4.	0	0	3	3	0.0	0.0	100.0	2.6
		0.0	0.0	7.5					
		0.0	0.0	2.6					
COUNT		38	39	40	117	32.5	33.3	34.2	100.0
TOTAL									

CHI SQUARE = 11.04701 WITH 6 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.0869
 CRAMER'S V = 0.21728
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.29372

FILE NAME (CREATION DATE = 04JUN79)

AS1 ***** C R D S S T A B U L A T I O N D F *****
 CONTROLLING FOR.. Allgemeinsymptome: Angstgeföhle BY G *****
 U ***** VALUE = 3. USZ *****

		G				ROW	
		COUNT				TOTAL	
		COL PCT	TRAJX 20 DIAZEPAM	PLACEBO			
		TOT PCT	1.1	2.1	3.1		
AS1	1.		28	25	17	70	
	BESCHWERDEFREI		40.0	35.7	24.3	60.3	
			71.8	65.8	43.6		
			24.1	21.6	14.7		
LEICHT	2.		10	12	16	38	
			26.3	31.6	42.1	32.8	
			25.6	31.6	41.0		
			9.6	10.3	13.8		
MAESSIG	3.		1	1	3	5	
			20.0	20.0	60.0	4.3	
			2.6	2.6	7.7		
			0.9	0.9	2.6		
SCHMER	4.		0	0	3	3	
			0.0	0.0	100.0	2.6	
			0.0	0.0	7.7		
			0.0	0.0	2.6		
TOTAL		39	38	39	116		
		33.6	32.8	33.6	100.0		

CHI SQUARE = 11.70355 WITH 6 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.0675
 CRAMER'S V = 0.22518
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.30344

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 7



ANFOMED



FILE NNAME (CREATION DATE = 04JCT79)
***** CROSS TABULATION OF *****
AS2
CONTROLLING FOR.. Allgemeinsymptome: Unruhe
U ***** VALUE = 1. US2 *****

		C				R	
		COUNT				TOTAL	
		TRAIX 20 DIAZEPAM PLACED					
		CUL PCT					
		TCT PCT					
AS2	1.	1.1	2.1	3.1			
	BESCHWERDEFREI	25	25	17	67		
		37.3	37.3	25.4	55.8		
		62.5	62.5	42.5			
	2.	1.1	1.1	15	37		
	LEICHT	29.7	29.7	40.5	30.8		
		27.5	27.5	37.5			
		9.2	9.2	12.5			
	3.	2	4	5	11		
	MAESSIG	18.2	36.4	45.5	9.2		
		5.0	10.0	12.5			
		1.7	3.3	4.2			
	4.	2	0	3	5		
	SCHWER	40.0	0.0	60.0	4.2		
		5.0	0.0	7.5			
		1.7	0.0	2.5			
TOTAL		40	40	40	120		
		33.3	33.3	33.3	100.0		

CHI SQUARE = 6.84804 WITH 6 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.3351
CRAMER'S V = 0.16692
CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.23235

ANFOMED

220



FILE NDRAME (CREATION) DATE = 040CT79)

***** C R O S S T A B U L A T I O N O F *****

AS2

CONTROLLING FOR.. Allgemeinsymptome: Unruhe

VALUE = 2.052

		G											
		COL PCT	ROW PCT	TOT PCT	1.1	2.1	3.1	COL PCT	ROW PCT	TOT PCT	1.1	2.1	3.1
AS2	BESCHWERDEFREI	1.	34	32	35.6	26.7	24	90	77.6				
			37.8	84.2	60.0	20.7							
			29.3	27.6									
LEICHT		2.	2	5	31.3	56.3	9	16	13.8				
			12.5	13.2	22.5	7.8							
			5.3	4.3									
			1.7										
MAESSIG		3.	2	1	14.3	57.1	4	7	6.0				
			28.6	2.6	10.0	3.4							
			5.3	0.9									
			1.7										
SCHWER		4.	0	0	0.0	100.0	3	3	2.6				
			0.0	0.0	7.5	2.6							
			0.0	0.0									
			0.0										
TOTAL		38	38	38	34.5	40	116	100.0					

CHI SQUARE = 14.22469 WITH 6 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.0272
 CRAMER'S V = 0.24762
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.33050



FILE NONAME (CREATION DATE = 04DCT79)

***** C R O S S T A B U L A T I O N O F *****

AS2

CONTROLLING FOR.. Allgemeinsymptome: Unruhe

***** VALUE = 3. US2 *****

		G				ROW TOTAL
		TRAUX 20 DIAZEPAM PLACED				
AS2	COUNT	1.1	2.1	3.1		
	ROW PCT	33	27	23		83
	COL PCT	30.8	32.5	27.7		71.6
	TOT PCT	84.6	71.1	59.0		
		28.4	23.3	19.8		
	2.	5	8	11		24
		20.8	33.3	45.8		20.7
		12.8	21.1	28.2		
		4.3	6.9	9.5		
	3.	1	3	3		7
		14.3	42.9	42.9		6.0
		2.6	7.9	7.7		
		0.9	2.6	2.6		
	4.	0	0	2		2
		0.0	0.0	100.0		1.7
		0.0	0.0	5.1		
		0.0	0.0	1.7		
	COLUMN	39	38	39		116
	TOTAL	33.6	32.8	33.6		100.0

CHI SQUARE = 9.15073 WITH 6 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.1653
 Cramer's V = 0.9860
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.27040
 NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 8

ANFOMED

223



***** CROSS TABULATION DF *****
 AS3
 CONTROLLING FOR.. Allgemeinsymptome: Erregung
 U
 VALUE = 2. USZ

		G				ROW	
		COUNT	ITRANX 20 DIAZEPAM	PLACED	TOTAL		
		ROW PCT	COL PCT	TOT PCT	ROW TOTAL		
AS3							
1.							
BESCHWERDEFREI		31	30	26	87		
		35.6	34.5	29.9	75.0		
		81.6	78.9	65.0			
		26.7	25.9	22.4			
2.							
LEICHT		5	8	8	21		
		23.8	38.1	38.1	18.1		
		13.2	21.1	20.0			
		4.3	6.9	6.9			
3.							
MAESSIG		2	0	3	5		
		40.0	0.0	60.0	4.3		
		5.3	0.0	7.5			
		1.7	0.0	2.6			
4.							
SCHWER		0	0	3	3		
		0.0	0.0	100.0	2.6		
		0.0	0.0	7.5			
		0.0	0.0	2.6			
TOTAL		38	38	40	116		
		32.8	32.8	34.5	100.0		

CHI SQUARE = 9.96912 WITH 6 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.1260
 CRAMER'S V = 0.20729
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.28132

ANFOMED

224



FILE NNAME (CREATED: DATE = 04OCT79)

 AS3
 CONTROLLING FOR.. Allgemeinsymptome: Erregung
 U

 VALUE = 3.052

COUNT		TRAFFIC 20 DIAZEPAM PLACED				ROW TOTAL	
ROW	COL	1	2	3	4	5	6
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	



FILE NONAME (CREATION DATE = 04JCT79)

***** CROSS TABULATION OF *****
AS4
CONTROLLING FOR.. Allgemeinsymptome: Aggressivität
U ***** VALUE = 1. USZ *****

6					
COUNT		DIAZEPAM PLACEBO			
ROW	PCT	TRAUX	20	ROW	TOTAL
COL	PCT				
TOT	PCT	1.1	2.1	3.1	
AS4					
1.					
BESCHWERDEFREI		35	38	35	108
		32.4	35.2	32.4	90.0
		87.5	95.0	87.5	
		29.2	31.7	29.2	
2.					
LEICHT		4	1	4	9
		44.4	11.1	44.4	7.5
		10.0	2.5	10.0	
		3.3	0.8	3.3	
3.					
MAESSIG		0	1	1	2
		0.0	50.0	50.0	1.7
		0.0	2.5	2.5	
		0.0	0.8	0.8	
4.					
SCHWER		1	0	0	1
		100.0	0.0	0.0	0.8
		2.5	0.0	0.0	
		0.8	0.0	0.0	
COLUMN		40	40	40	120
TOTAL		33.3	33.3	33.3	100.0

CHI SQUARE = 5.16667 WITH 6 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.5226
Cramer's V = 0.14072
CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.20317

ANFOMED

126



FILE NO:NAME (CREATED: DATE = 04DCT79)

***** CROSS TABULATION OF *****
 AS4
 CONTROLLING FOR.. Allgemeinsymptome: Aggressivitat
 U ***** VALUE = 2. USZ *****

		COUNT				ROW			
		TOTAL				TOTAL			
		1.1	2.1	3.1					
		36	38	36					
		32.7	34.5	32.7					
		94.7	97.4	90.0					
		30.8	32.5	30.8					
		2	1	3					
		33.3	16.7	50.0					
		5.3	2.6	7.5					
		1.7	0.9	2.6					
		0	0	1					
		0.0	0.0	100.0					
		0.0	0.0	2.5					
		0.0	0.0	0.9					
		38	39	40					
		32.5	33.3	34.2					
		117	100.0						

CHI SQUARE = 2.98637 WITH 4 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.5604
 Cramer's V = 0.11293
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.15771

ANFOMED

227



FILE NNAME (CREATED) DATE = 04DCT79)

 AS4 ***** C R O S S T A B U L A T I O N O F *****
 U CONTROLLING FOR.. Allgemeinsymptome: Aggressivität BY G
 ***** VALUE = 3. USZ *****

		G					
COUNT		I TRAX 20 DIAZEPAM PLACEBO				ROW	
COL PCT		TOTAL					
TUT PCT							
AS4		1.1	2.1	3.1			
1.	BESCHWERDEFREI	37	36	34	107		
		34.6	33.6	31.8	92.2		
		94.9	94.7	87.2			
		31.9	31.0	29.3			
2.	LEICHT	2	1	2	5		
		40.0	20.0	40.0	4.3		
		5.1	2.6	5.1			
		1.7	0.9	1.7			
3.	MAESSIG	0	1	3	4		
		0.0	25.0	75.0	3.4		
		0.0	2.6	7.7			
		0.0	0.9	2.6			
COLUMN TOTAL		39	38	39	116		
		33.6	32.8	33.6	100.0		

CHI SQUARE = 3.95821 WITH 4 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.4076
 CRAMER'S V = 0.1311
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.18231
 NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 7

ANFOMED

228



FILE NONAME (CREATION DATE = 040CT79)

***** C R O S S T A B U L A T I O N O F *
BY G

ASS
CONTROLLING FOR.. Allgemeinsymptome: Uebelkeit

VALUE = 1.052

C					
COUNT	1	2	3	ROW	TOTAL
ROW PCT	1	2	3		
COL PCT	1	2	3		
TOT PCT	1	2	3		
ASS	1	2	3		
BESCHWERDEFREI	1	2	3		
LEICHT	1	2	3		
MAESSIG	1	2	3		
COLUM	39	40	40		119
TOTAL	32.8	33.6	33.6		100.0

CHI SQUARE = 2.33912 WITH 4 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.6737
CRAMER'S V = 0.09014
CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.13884



FILE NONAME (CREATION DATE = 04OCT79)

***** C R O S S T A B U L A T I O N O F * * * * *

ASS CONTROLLING FOR.. Allgemeinsymptome: Ubelkeit

***** VALUE = * * * * * 2. USZ * * * * *

COUNT		C		ROW	
ROW PCT		TOTAL		TOTAL	
COL PCT		TOTAL		TOTAL	
TOT PCT		TOTAL		TOTAL	
1.		2.1		3.1	
BESCHWERDEFREI		37		39	
1.		32.7		34.5	
1		97.4		97.5	
1		31.6		33.3	
2.		1		1	
1		25.0		25.0	
1		2.6		2.5	
1		0.9		0.9	
TOTAL		38		40	
TOTAL		32.5		34.2	
TOTAL		39		117	
TOTAL		33.3		100.0	

CHI SQUARE = 0.51872 WITH 2 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.7715
 CRAMER'S V = 0.06058
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.06644

ANFOMED

230



FILE NNAME (CREATION DATE = 04DCT79)

 ASS ***** C R D S S T A B U L A T I O N O F *****
 CONTROLLING FOR.. Allgemeinsymptome: Übelkeit
 U *****

 VALUE = 3.052 *****

G									
ASS	COUNT	ROW PCT	COL PCT	TOT PCT	1.1	2.1	3.1	ROW TOTAL	
BESCHWERDEFREI	1.	39	37	39	1	1	1	115	
		33.9	32.2	33.9	1	1	1	99.1	
		100.0	97.4	100.0	1	1	1		
		33.6	31.9	33.6	1	1	1		
MAESSIG	3.	0	1	0	1	1	1	1	
		0.0	100.0	0.0	1	1	1	0.9	
		0.0	2.6	0.0	1	1	1		
		0.0	0.0	0.0	1	1	1		
TOTAL		39	38	39	39	39	39	116	
		33.6	32.8	33.6	33.6	33.6	33.6	100.0	

CHI SQUARE = 2.07048 WITH 2 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.3551
 CRAMER'S V = 0.13360
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.13242

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 8

ANFOMED



FILE NONAME (CREATION DATE = 04DCT79)

ASO ***** C R D S S T A B U L A T I O N D F *****
CONTROLLING FDP.. Allgemeinsymptome: Druck-/Völlegefühl BY G *****
U ***** VALUE = ***** 1. USZ *****

COUNT		TRAUX 20 DIAZEPAM		PLACEBO		ROW TOTAL
COL PCT	TOT PCT	COL PCT	TOT PCT	COL PCT	TOT PCT	
ASO						
1.		37	1.1	38	2.1	3.1
BESCHWERDEFREI		33.0		33.9		37
		92.5		95.0		33.0
		30.8		31.7		92.5
LEICHT						
2.		3		1		3
		42.9		14.3		42.9
		7.5		2.5		7.5
		2.5		0.8		2.5
MAESSIG						
3.		0		1		0
		0.0		100.0		0.0
		0.0		2.5		0.0
		0.0		0.8		0.0
COLUMN TOTAL		40		40		40
		33.3		33.3		33.3

CHI SQUARE = 3.16071 WITH 4 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.5313
CRAWFORD'S V = 0.11476
CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.16020

ANFOMED

233



PILE NNAME (CREATION DATE = 040CT79)

***** C R O S S T A B U L A T I O N O F * * * * *
 AS6
 CONTROLLING FOR.. Allgemeinsymptome: Druck-/Völlegefühl BY C
 U * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * *
 VALUE = 3 µS2

		COUNT				ROW TOTAL	
		C					
		1					
		2					
		3					
		4					
		5					
		6					
		7					
		8					
		9					
		10					
		11					
		12					
		13					
		14					
		15					
		16					
		17					
		18					
		19					
		20					
		21					
		22					
		23					
		24					
		25					
		26					
		27					
		28					
		29					
		30					
		31					
		32					
		33					
		34					
		35					
		36					
		37					
		38					
		39					
		40					
		41					
		42					
		43					
		44					
		45					
		46					
		47					
		48					
		49					
		50					
		51					
		52					
		53					
		54					
		55					
		56					
		57					
		58					
		59					
		60					
		61					
		62					
		63					
		64					
		65					
		66					
		67					
		68					
		69					
		70					
		71					
		72					
		73					
		74					
		75					
		76					
		77					
		78					
		79					
		80					
		81					
		82					
		83					
		84					
		85					
		86					
		87					
		88					
		89					
		90					
		91					
		92					
		93					
		94					
		95					
		96					
		97					
		98					
		99					
		100					
		101					
		102					
		103					
		104					
		105					
		106					
		107					
		108					
		109					
		110					
		111					
		112					
		113					
		114					
		115					
		116					
		117					
		118					
		119					
		120					
		121					
		122					
		123					
		124					
		125					
		126					
		127					
		128					
		129					
		130					

ANFOMED

234



FILE NONAME (CREATION DATE = 0400179)

***** CROSS TABULATION OF *****
 HK1 Herz/Kreislauf: Tachycardie
 U ***** VALUE = 1.052 *****

		G				ROW	
COUNT		ITRAUX 20 DIAZEPAM PLACED				TOTAL	
ROW	PCT	1.1	2.1	3.1			
COL	PCT						
TOT	PCT						
1. BESCHWERDEFREI							
		40	36	36			112
		35.7	32.1	32.1			94.1
		100.0	90.0	92.3			
		33.6	30.3	30.3			
2. LEICHT							
		0	4	2			6
		0.0	66.7	33.3			5.0
		0.0	10.0	5.1			
		0.0	3.4	1.7			
3. MASSIG							
		0	0	1			1
		0.0	0.0	100.0			0.8
		0.0	0.0	2.6			
		0.0	0.0	0.8			
TOTAL		40	40	39			119
		33.6	33.6	32.8			100.0

CHI SQUARE = 6.25150 WITH 4 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.1011
 CRAMER'S V = 0.16207
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.22341



FILE NNAME (CREATED) DATE = 04DCT79)

HK1
CONTROLLING FOR.. Herz/Kreislauf: Tachycardie
U

BY G

VALUE = 2.052

		G					
		COUNT					
		TRAUX 20 DIAZEPAN: PLACED					
		ROW	TOTAL				
		TOT PCT	1.1	2.1	3.1		
HK1	BESCHWERDEFREI	1.	38	38	38	114	
			33.3	33.3	33.3	98.3	
			100.0	97.4	97.4		
	LEICHT	2.	32.8	32.8	32.8		
			0	1	0	1	
			0.0	100.0	0.0	0.9	
	MAESSIG	3.	0	0	1		
			0.0	0.0	100.0	1	
			0.0	0.0	2.6	0.9	
COLUMNS TOTAL			38	39	39	116	
			32.8	33.6	33.6	100.0	

CHI SQUARE = 3.96581 WIT 4 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.4107
CRAMER'S V = 0.1974
CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.18182

FILE NNAME (CREATION DATE = 04JCT79)

 MK1 ***** CROSS TABULATION OF
 CONTROLLING FOR.. Herz/Kreislauf: Tachycardie
 U *****

VALUE = 3. USZ

COUNT		ROW PCT		COL PCT		TOTAL	
1.		39		37		37	
2.		0		1		1	
TOTAL		39		38		38	
TOTAL		33.9		33.0		33.0	
TOTAL		115		100.0		100.0	

CHI SQUARE = 1.04448 WITH 2 DEGREES OF FREEDOM
 CRAMER'S V = 0.09530
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.09487
 SIGNIFICANCE = 0.5932

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 10



ANFOMED

237



FILE NNAME (CREATION DATE = 04JCT79)

***** C R D S T A B U L A T I O N O F * * * * *

HK2

CONTROLLING FDS.. Herz/Kreislauf: Stenocardie

***** VALUE = 1. USZ *****

		G					
		COUNT		I TRATX 20 DIAZEPAM PLACED		ROW	
		ROW PCT	TOTAL PCT	COL PCT	TOTAL PCT	ROW	TOTAL
HK2		-----				-----	
		1.	38	1	39	1	114
BESCHWERDEFREI		1	33.3	1	34.2	1	95.8
		1	95.0	1	97.5	1	
		1	31.9	1	32.8	1	31.1
LEICHT		2.	2	1	1	1	4
		1	5.0	1	25.0	1	3.4
		1	5.0	1	2.5	1	
		1	1.7	1	0.8	1	
SCHWER		4.	0	0	0	1	1
		1	0.0	1	0.0	1	0.8
		1	0.0	1	0.0	1	
		1	0.0	1	0.0	1	
TOTAL		40	33.6	40	32.8	119	100.0

CHI SQUARE = 2.55110 WITH 4 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.6355
 CRAMER'S V = 0.10333
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.14487

ANFOMED

238



FILE NONAME (CREATION DATE = 04JCT79)

***** CROSS TABULATION OF *****
 HK2 BY C

CONTROLLING FOR.. Herz/Kreislauf: Stenocardie

***** VALUE = 2.052 *****

COUNT	C				ROW TOTAL
	1	2	3	4	
ROW PCT	37	39	36	112	
COL PCT	33.0	34.8	32.1	99.6	
TOT PCT	97.4	100.0	92.3		
	31.9	33.6	31.0		
BESCHWERDEFREI	1.				
	37	39	36	112	
	33.0	34.8	32.1	99.6	
	97.4	100.0	92.3		
	31.9	33.6	31.0		
LEICHT	2.				
	1	0	2	3	
	33.3	0.0	66.7	100.0	
	2.6	0.0	5.1		
	0.0	0.0	1.7		
SCHWER	4.				
	0	0	1	1	
	0.0	0.0	100.0	100.0	
	0.0	0.0	2.6		
	0.0	0.0	0.9		
COUNT TOTAL	38	39	39	116	
COL TOTAL	32.8	33.6	33.6	100.0	

CHI SQUARE = 4.08112 WITH 4 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.3951
 GRAVER'S V = 0.13263
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.18435



FILE NO:NAME (CREATION DATE = 04OCT79)

 HK2 ***** C R D S T A B U L A T I O N D F *****
 CONTROLLING FOR.. Herz/Kreislauf:Stenocardie BY G
 U ***** VALUE = 3. USZ *****

G					ROW	
COUNT	TRAX 20	DIAZEPAM	PLACEBO		TOTAL	
ROW PCT	39	38	35		112	
COL PCT	34.8	33.9	31.3		97.4	
TOT PCT	100.0	100.0	100.0			
	33.9	33.0	30.4			
BESCHWERDEFREI						
	0	0	3		3	
	0.0	0.0	10.0		2.0	
	0.0	0.0	7.9			
	0.0	0.0	2.6			
LEICHT						
	39	38	38		115	
	33.9	33.0	33.0		100.0	
TOTAL						

CHI SQUARE = 6.24178 WITH 2 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.0441
 GRAFFER'S V = 0.2329
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.22693

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 10

ANFOMED

240



FILE NNAME (CREATION DATE = 04JCT79)

***** CROSS TABULATION OF *****

HK3 Herz/Kreislauf:Schwitzen

U ***** VALUE = 1. USZ *****

		COUNT		TRAIX 20 DIAZEPAM PLACED		ROW TOTAL	
		COL PCT	TOT PCT	COL PCT	TOT PCT	COL PCT	TOT PCT
HK3	BESCHWERDEFREI	1.	35	36	31	102	85.7
			34.3	35.3	30.4		
			87.5	90.0	79.5		
			29.4	30.3	26.1		
LEICHT		2.	4	2	3	9	7.6
			44.4	22.2	33.3		
			10.0	5.0	7.7		
			3.4	1.7	2.5		
MAESSIG		3.	1	1	4	6	5.0
			16.7	16.7	66.7		
			2.5	2.5	10.3		
			0.8	0.8	3.4		
SCHWER		4.	0	1	1	2	1.7
			0.0	50.0	50.0		
			0.0	2.5	2.6		
			0.0	0.8	0.8		
TOTAL		40	40	33.6	32.8	119	100.0

SIGNIFICANCE = 0.5335

6 DEGREES OF FREEDOM

CHI SQUARE = 5.08098 WITH

CRAMER'S V = 0.14611

CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.20236

ANFOMED

241



FILE NONAME (CREATED: DATE = 04OCT79)

***** C R D S S T A B U L A T I O N O F *****

HK3

CONTROLLING FOR.. Herz/Kreislauf:Schwitzen

U

***** VALUE = ***** 2. US2 *****

G									
COUNT		TRAIX 20 DIAZEPAM PLACED				ROW			
COL PCT	TOT PCT	1.1	2.1	3.1	TOTAL	108	93.1		
1.	38	1	37	1	33	1	108		
BESCHWERDEFREI	35.2	1	34.3	1	30.6	1	93.1		
	100.0	1	94.9	1	84.6	1			
	32.8	1	31.9	1	28.4	1			
2.	0	1	2	1	2	1	4		
LEICHT	0.0	1	50.0	1	50.0	1	3.4		
	0.0	1	5.1	1	5.1	1			
	0.0	1	1.7	1	1.7	1			
3.	0	1	0	1	3	1	3		
MAESSIG	0.0	1	0.0	1	100.0	1	2.6		
	0.0	1	0.0	1	7.7	1			
	0.0	1	0.0	1	2.6	1			
4.	0	1	0	1	1	1	1		
SCHWER	0.0	1	0.0	1	100.0	1	0.9		
	0.0	1	0.0	1	2.6	1			
	0.0	1	0.0	1	0.9	1			
COLUMN	38	39	39	39	116				
TOTAL	32.8	33.6	33.6	33.6	100.0				

CHI SQUARE = 10.35518 WITH 6 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.1105
 CRAMER'S V = 0.21127
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.28627

ANFOMED

242



FILE NONAME (CREATION DATE = 04DCT79)

***** C R D S S T A B U L A T I O N D F *****

HK3

CONTROLLING FOR.. Herz/Kreislauf: Schwitzen

U

VALUE = 3. USZ

COUNT	G				ROW TOTAL
	1	2	3	4	
ROW PCT	39	37	37	37	113
COL PCT	34.5	32.7	32.7	32.7	97.4
TOT PCT	1.1	2.1	3.1	3.1	

1.	39	37	37	37	113
BESCHWERDEFREI	34.5	32.7	32.7	32.7	97.4
	100.0	97.4	94.9	94.9	
	33.6	31.9	31.9	31.9	

2.	0	1	1	1	2
LEICHT	0.0	50.0	50.0	50.0	1.7
	0.0	2.6	2.6	2.6	
	0.0	0.9	0.9	0.9	

3.	0	0	1	1	1
MAESSIG	0.0	0.0	100.0	100.0	0.9
	0.0	0.0	2.6	2.6	
	0.0	0.0	0.9	0.9	

COLUMN TOTAL	39	38	39	116	
TOTAL	33.6	32.8	33.6	100.0	

GMI SQUARE = 3.04051 WITH 4 DEGREES OF FREEDOM SIGNIFICANCE = 0.5511
 CRAMER'S V = 0.11448
 CONTINGENCY COEFFICIENT = 0.15982

NUMBER OF MISSING OBSERVATIONS = 9

LEBENS LAUF

Ich wurde am 25.12.1947 in Ebermannstadt, als Sohn des Finanzbeamten Erhard Macha und dessen Ehefrau Kunigunde, geboren. Die ersten Lebensjahre verbrachte ich im Hause meiner Großeltern in Pottenstein. Im Frühjahr 1952 verzogen meine Eltern aus dienstlichen Gründen nach Pegnitz. Dort besuchte ich auch von 1954 bis 1958 die Katholische Bekenntnisschule, wechselte dann auf das Mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium über und legte dort 1967 die Reifeprüfung ab. Das Studium der Humanmedizin begann ich zum Wintersemester 1967/68 an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg. Dort legte ich auch am 8.10.1968 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung sowie am 24.03.1970 die Ärztliche Vorprüfung ab. Im Wintersemester 1970/71 setzte ich die klinischen Studien an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz fort. Dort legte ich auch am 29.06.1973 die Ärztliche Prüfung ab. Zum September 1973 begann ich als Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus Neustadt/Waldnaab. Die Approbation als Arzt erhielt ich am 09.09.1974. Am 10.10.1974 ehelichte ich die Medizinalassistentin Martina Ronke, gebürtig in Hof/Saale, damals wohnhaft in Würzburg. Bis zum Jahresende 1974 blieb ich noch als Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus Neustadt/Waldnaab. Ab 01.01.1975 leistete ich meinen Grundwehrdienst als Sanitätsoffizier ab. Zum 01.04.1976 begann ich die Weiterbildung zum Arzt für Anästhesie am Institut für Anästhesie der Universität Erlangen-Nürnberg. Die Anerkennung als Anästhesist wurde mir von der Bayerischen Landesärztekammer am 07.01.1980 ausgesprochen. Die Monate Juli und August dieses Jahres war ich als Oberarzt an der Zentralen Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin der Evangelischen Krankenanstalten Duisburg-Nord tätig. Vom 01.01.1981 bis 31.10.1983 war ich an der HNO-Klinik der Universität Erlangen beschäftigt. Zur Zeit bin ich auf der Anästhesie-Abteilung des Kreiskrankenhauses Neustadt/Aisch angestellt.

Ich habe zwei Kinder im Alter von einem und zweieinhalb Jahren.

Druck: Copy Center 2000
Obere Karlstraße 30
8520 Erlangen